326

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DU MÊME AUTEUR

Note sur un cas de rétraction de l'aponévrose palmaire (en collaboration avec M. Féré). *Revue de Chirurgie*, 10 sept. 1903.

Ulcéro-cancer prépylorique. *Bull. et Mém. de la Société anatomique*, 1er janvier 1906.

L'élimination rénale pendant le jour et pendant la nuit (en collaboration avec MM. Achard et Faugeron). *Société de Biologie*, 24 nov. 1906.

Atrophie musculaire et osseuse d'un membre inférieur, consécutive a une lésion datant de l'enfance (en collaboration avec M. Achard). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 nov. 1906.

Lymphocytose céphalo-rachidienne au cours d'une paralysie générale (en collaboration avec M. Achard). *Société de Neurologie*, 8 nov. 1906.

Troubles spasmo-cérébelleux consécutifs a une fièvre typhoide (en collaboration avec M. Achard). *Société de Neurologie*, 8 nov. 1906.

Un cas d'atrophie testiculaire (en collaboration avec M. Achard). *Société médicale des Hôpita x*, 21 déc. 1906.

Influence des actions mécaniques sur les échanges de liquide entre le sang et les sérosités hydropiques (en collaboration avec M. Achard). *Société de Biologie*, 11 mai 1907.

Etude d'une levure isolée d'un pus de péritonite par perforation de l'estomac (en collaboration avec M. Sartory). *Société de Biologie*, 27 juillet 1907, et *Société mycologique de France*, XXIII, 4.

Valeur des indications fournies par le réfractomètre dans la mesure des albumines du sérum et des sérosités (en collaboration avec M. Chiray). *Société de Biologie*, 27 juillet 1907.

Ulcéro-cancer de l'estomac avec localisation secondaire sur la dure-mère crânienne. *Bull. et Mém. de la Société anatomique*, 31 janvier 1908.

Anévrysme aortique rompu dans le péricarde. *Bull. et Mém. de la Société anatomique*. 31 janvier 1908.

Sur un cas de cholécystite a bacille paratyphoide B (en collaboration avec M Roger). *Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1908.

Sur la recherche de l'indol dans les cultures microbiennes (en collaboration avec M. Nonnotte). *Société de Biologie*, 21 mars 1908.

Dosage de l'indol dans les cultures microbiennes (en collaboration avec M. Nonnotte). *Société de Biologie*, 11 avril 1908.

L'oblitération artérielle du tronc principal du membre supérieur (en collaboration avec M. Achard). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mai 1908.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 15 Juillet 1908, à 1 heure

PAR

Robert DEMANCHE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Licencié ès-lettres

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée de la Faculté de Médecine de Paris

L'INFECTION PARATYPHIQUE des Voies Biliaires

Étude d'un Bacille Paratyphique

Président : M. ROGER, *professeur*

Juges { MM. BRISSAUD, *professeur*
GLEY, *agrégé*
LŒPER, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUENU
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GilbertBALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU BERGER RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RICHEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (Fer.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des travaux anat.
CARNOT	JEANSELME	MARION	
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBE (Marcel)	MULON	ZIMMERN
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Charité
Chevalier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE

Monsieur Emile Boutroux

Professeur à la Faculté des Lettres de l'Université de Paris
Directeur de la Fondation Thiers
Membre de l'Institut
Offiicier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS L'INTERNAT

Monsieur le Professeur ROGER

Monsieur le Professeur agrégé ACHARD

Monsieur le Docteur TOUPET

Monsieur le Docteur QUEYRAT

Messieurs les Docteurs FÉRÉ (*in memoriam*),
et ENRIQUEZ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET DANS LES LABORATOIRES

Messieurs les Docteurs Gouraud, Vaquez, Mathieu
Michaux, Delpeuch, (*in memoriam*), Faisans,
Tissier, Josué, Garnier, Jousset, Loeper,
Gouget, Belin, L. Martin, J. Binot, Gaillard

L'Infection Paratyphique

Des Voies Biliaires

INTRODUCTION

Les infections des voies biliaires ne possèdent au point de vue bactériologique aucun caractère de spécificité. De nombreux microbes ont déjà été rencontrés dans les lésions inflammatoires ou suppuratives de la vésicule et du cholédoque, ou ont pu servir à les reproduire expérimentalement.

Normalement les voies biliaires ne sont pas stériles. MM. Gilbert et Lippmann y distinguent trois zones : l'une inférieure, voisine de l'intestin, habitée par un grand nombre de microbes aéro-anaérobies ; la seconde comprenant la vésicule biliaire, la moitié supérieure du cholédoque et la partie initiale du canal hépatique, où la flore est purement anaérobie ; enfin la troisième formée par la terminaison dans le foie des canaux hépatiques, seule stérile.

Dans les infections ascendantes ces germes se développent et dépassent les limites entre lesquelles ils végètent

habituellement. C'est dire la grande importance des anaérobies et des microbes de l'intestin dans la pathogénie des angiocholécystites. Parmi ces derniers, l'un des plus fréquemment observés est le coli-bacille dont MM. Gilbert et Girode ont montré le rôle considérable et qui a été retrouvé par de nombreux auteurs. L'entérocoque, le streptocoque, le staphylocoque, le tétragène ont été plusieurs fois signalés. Gilbert et Girode, Klemperer, Canon ont trouvé le pneumocoque. Le bacille de Koch peut lui aussi se rencontrer dans la bile, et donner lieu à des angiocholites tuberculeuses. Enfin les microbes des infections générales envahissent fréquemment les voies biliaires, il en est ainsi en particulier du vibrion cholérique, observé par Nicati et Rietsch, par Galliard, Oddo, Lewine, et du bacille d'Eberth. Les localisations de la fièvre typhoïde sur l'appareil biliaire étaient connues depuis longtemps par les cliniciens ; les travaux de Gilbert et Girode, de Dupré, de Gilbert et Dominici, de Chiari confirmés par un grand nombre de recherches récentes, ont démontré l'existence d'angiocholécystites éberthiennes.

A côté du bacille d'Eberth et du colibacille il faut placer les microbes connus depuis une douzaine d'années et décrits sous le nom de bacilles paratyphiques. Voisins du bacille typhique d'une part, du coli-bacille d'autre part, plus ou moins confondus avec les germes des infections alimentaires, ces microbes ont pris dans la pathologie une place importante. Parmi les infections de formes variées auxquelles ils peuvent donner lieu, ils semblent, comme le bacille d'Eberth et le coli-bacille, se localiser volontiers

sur le foie. Nous nous proposons d'étudier leur rôle dans les infections des voies biliaires.

L'histoire des infections paratyphoïdes date des travaux de MM. Achard et Bensaude (1), qui, en 1896, chez deux malades atteints d'une fièvre continue à forme typhoïde, isolèrent de l'urine, dans un cas, d'un abcès chondro-sternal, dans l'autre, un bacille voisin du bacille d'Eberth, mais s'en distinguant par certains caractères. Depuis lors les observations se sont multipliées. MM. Widal et Nobécourt (2), en 1897, rencontrèrent dans le pus d'un abcès thyroïdien un microbe analogue, dont ils constatèrent l'agglutinement à une dilution élevée par le sérum d'une femme atteinte d'une infection typhoïde ; cependant ce sérum n'agglutinait pas le bacille d'Eberth. A Baltimore et à New-York, Gwyn (3) et Cushing (4) observèrent des faits analogues.

Schottmüller en 1900 étudia 7 cas d'infections paratyphoïdes, et distingua deux groupes de bacilles paratyphiques, que Brion et Kayser en 1902 désignèrent sous les noms de bacille type A et de bacille type B, l'un plus voisin du bacille d'Eberth, l'autre se rapprochant du coli-bacille. Depuis ces études fondamentales, le paratyphus a fait dans ces dernières années l'objet de travaux très nombreux en Angleterre et en Amérique, en Italie, en Allemagne ; la liste serait longue de tous les auteurs qui en ont publié

1. Achard et Bensaude. (Soc. méd. des Hôpitaux, 27 novembre 1896). — Bensaude. (Th. de Paris, 1897).
2. Widal et Nobécourt. (*Sem. médicale*, 1897, p. 285).
3. Gwyn. (*Johns Hopkins hosp. bull.*, 1898, p. 54).
4. Cushing. (*Johns Hopkins hosp. bull.*, 1900, p. 156).

des observations. En France il a surtout été étudié par MM. Netter et Sacquépée et leurs élèves, par MM. Guinon et Pater, Guerbet, Nicolle et Cathoire.

Actuellement les caractères bactériologiques du bacille paratyphique sont bien connus. Nous aurons plus tard l'occasion de les exposer en détail ; qu'il nous suffise d'indiquer que ces microbes font partie du groupe coli-Eberth, et que l'on en distingue deux variétés, l'une dite type A, voisine du bacille d'Eberth ; l'autre, dite type B, voisine du coli-bacille, et se rapprochant du bacille para-coli de Gilbert, de Schottmüller, et des bacilles des intoxications carnées.

Cliniquement les infections paratyphoïdes sont fort disparates. Le plus souvent il s'agit d'infections généralisées simulant la fièvre typhoïde dans les cas graves, dus surtout au paratyphique A, se confondant avec le simple embarras gastrique fébrile dans les formes bénignes. Mais les bacilles paratyphiques peuvent aussi produire des lésions locales ; c'est ainsi qu'on les a trouvés dans un abcès chondro-sternal (Achard et Bensaude), dans un abcès thyroïdien (Widal et Nobécourt), dans des suppurations articulaires ou sous-cutanées (Pratt) ; au cours même des infections généralisées, ils peuvent être la cause de complications locales : pneumonie, pleurésie, néphrite, phlébite.

Parmi les localisations viscérales, les infections du foie et des voies biliaires semblent particulièrement fréquentes, soit primitivement, soit à titre de complication au cours d'un paratyphus généralisé. Dans une première communication à la Société de Biologie (*11 novembre 1905*), MM. Netter et Ribadeau-Dumas signalent « l'intervention

fréquente du bacille paratyphique A de Brion et Kayser dans l'étiologie des ictères fébriles » ; dans une note suivante ils présentent six « nouveaux cas d'ictère dus à des infections paratyphiques ». A la même Société, quelques semaines plus tard, MM. Sacquépée et Fras, étudiant « la pathogénie de l'ictère catarrhal », délimitent le « rôle des bacilles typhique, paratyphique et coli ». Pratt en Amérique, en Allemagne Blumenthal, Lorey, Forster et Kayser Joachim, Kurschmann trouvent le bacille paratyphique chez des malades ictériques, dans le pus de cholécystites lithiasiques, ou au centre de calculs biliaires. Nous-même, pendant l'année d'internat que nous avons eu l'honneur de passer dans le service de M. le professeur Roger, à l'hôpital de la Charité, avons eu l'occasion d'observer une malade atteinte d'angiocholécystite avec fièvre à grandes oscillations, chez laquelle la culture du sang nous a permis d'isoler un bacille appartenant au groupe des paratyphiques B.

L'étude complète de ce cas ; sa comparaison avec les observations semblables feront l'objet du présent travail. Dans une première partie nous examinerons au point de vue clinique le mode d'action des infections paratyphoïdes sur le foie, et le rôle des bacilles paratyphiques dans les infections des voies biliaires.

La seconde partie, bactériologique et expérimentale, sera consacrée à l'étude du bacille que nous avons isolé, et à la reproduction chez l'animal des angiocholites et cholécystites, soit au moyen de ce bacille, soit par d'autres paratyphiques.

C'est sous la direction de notre maître, M. le professeur Roger, que nous avons entrepris ce travail ; nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer toute notre reconnaissance pour l'accueil qu'il a bien voulu nous faire dans son service et dans son laboratoire.

Nous avons reçu l'aide la plus éclairée et la plus amicale de M. Nonnotte, interne en pharmacie, et préparateur de chimie au Laboratoire de Pathologie expérimentale ; c'est un grand plaisir pour nous de lui adresser ici nos remerciements.

Nous remercions également M. le médecin-major Sacquépée, professeur agrégé au Val-de-Grâce, qui a bien voulu nous communiquer ses observations.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

Il est hors de doute actuellement que la bile ne constitue pas pour les microbes un milieu défavorable, et qu'elle ne saurait empêcher, du fait de sa composition, leur pullulation dans les voies biliaires. La fétidité des fèces, observée chez les ictériques et chez les animaux porteurs de fistules biliaires est due aux troubles dans l'absorption des graisses qu'entraîne la suppression de la bile dans l'intestin. C'est au foie qu'appartient en réalité l'action défensive, contre les infections. Déjà en 1886, MM. Charrin et Roger (1) avaient montré que l'addition de bile fraîche, même à dose élevée, aux milieux de culture, n'entraîne pas le développement des microbes de de l'intestin. De nombreuses expériences ont confirmé ces faits. Nous citerons seulement les recherches récentes faites pour le bacille typhique par Fornet (2) : employant la

1. Charrin et Roger. (Note sur l'action antiseptique de la bile. Société de Biologie, 7 avril 1886, p. 425).

2. Fornet. Ueber die Bakterizidie der Galle. (*Archiv. fur Hygiene*, 1907, LX, p. 134).

méthode de numération des microbes, cet auteur constate que la bile de bœuf fraiche n'entrave que très légèrement le développement du bacille typhique ; ce pouvoir bactéricide est surtout manifeste, quand l'ensemensement est fait avec un très petit nombre de microbes, et il est en partie détruit par le chauffage. Bien plus la bile peut constituer un milieu de culture particulièrement favorable pour les bacilles du groupe typhique et paratyphique.

Pour la culture du sang chez les malades atteints de fièvre typhoïde ou para-typhoïde. Conradi (1), Fornet (2), Kayser (3) ont obtenu les meilleurs résultats en semant I ou II gouttes seulement de sang dans des tubes contenant 5 centimètres cubes de bile de bœuf, additionnée de 10 0/0 de peptone et de 10 0/0 de glycérine, et stérilisés pendant deux heures dans un courant de vapeur. Cette méthode qui permet de n'employer que des quantités minimes de sang a donné à ses auteurs des résultats positifs très précoces, avant que la réaction agglutinante du sérum pût être constatée ; en ce qui concerne les infections paratyphiques, Kayser a pu cultiver l'agent pathogène dans 9 cas sur 12.

Nous n'avons rappelé ces expériences faites *in vitro* que pour montrer combien les bacilles paratyphiques, loin d'être gênés dans leur développement par la bile, peuvent y

---

1. Conradi. Zur bakteriologischen Frühdiagnose des Typhus. (*Münchener med. Wochenschrift*, nos 2, 34 et 49, p. 2386).

2. Fornet. (*Münchener. med. Wochenschrift.*, 1906, n° 22).

3. Kayser. Ueber die einfache Gallenröhre als Anreicherungs mittel, und die Bakteriologie des Typhus sovie Paratyphus. (*Münchener med. Wochenschrift*, 1906, n° 17, p. 823, et n° 4, p. 1953).

végéter facilement. Elles expliquent les cas observés en clinique de persistance très longue de ces microbes dans la vésicule biliaire, qui constitue dès lors un foyer latent d'infection chez les « porteurs chroniques de bacilles ».

Sur le vivant, au point de vue pathologique, les bacilles paratyphiques peuvent se rencontrer dans les voies biliaires dans deux ordres de circonstances : 1° soit qu'ils ne fassent que traverser le foie pour être éliminés par la bile et rejetés dans l'intestin, au cours d'une infection paratyphique généralisée ; 2° soit qu'ils s'y localisent d'une façon prédominante, primitivement ou secondairement, et produisent une angiocholécystite à tous ses degrés et avec toutes ses conséquences depuis l'ictère catarrhal, jusqu'à la cholécystite suppurée, et la lithiase biliaire. Dans le premier cas leur passage dans la bile est plus ou moins latent ; cliniquement accessoire, il est fort important au point de vue épidémiologique à cause de la persistance possible de l'infection biliaire. Dans le second cas les germes se développent dans les voies biliaires, et produisent une lésion locale plus ou moins profonde, accompagnée de symptômes cliniques variés. Nous envisagerons séparément chacun de ces deux cas.

CHAPITRE PREMIER

ÉLIMINATION DES BACILLES PARATYPHIQUES PAR LES VOIES BILIAIRES

Le foie exerce, on le sait, un rôle de protection de l'organisme contre les infections ; c'est une sorte de filtre par lequel de nombreux microbes sont arrêtés et détruits. Cette action protectrice a été mise en évidence par M. Roger, qui a pu, en faisant des injections dans les différentes parties du système vasculaire, déterminer l'action des organes sur les microbes, et montrer, par une série d'expériences (1) que c'est au foie qu'est dévolu le rôle le plus important, au moins vis-à-vis de certaines bactéries : le bacille du charbon, le staphylocoque, le bacille de l'entérite dysentériforme, certains coli-bacilles.

D'autre part des travaux fort nombreux établissent qu'au cours des différentes septicémies spontanées ou expé-

1. Roger. Sur le rôle protecteur du foie contre l'infection charbonneuse. (Société de Biologie, 9 octobre 1897). Sur les effets des inoculations microbiennes dans les diverses parties du système circulatoire (*Ibid.*, mars 1898). Le rôle du foie dans les infections. (*Presse. médicale*, 21 décembre 1898). Nouvelles recherches sur le rôle du foie dans les infections. (Société de Biologie, 14 octobre 1899).

rimentales, l'agent infectieux peut être arrêté par le foie, qui agit comme un véritable émonctoire, et éliminé par la bile.

A la suite de l'injection dans la veine de l'oreille d'un lapin de 0 cc. 1 de culture d'un bacille d'entérite dysentériforme, M. Roger (1) retrouva ce microbe en grande quantité dans la vésicule biliaire. Chez l'homme au cours de la fièvre typhoïde, considérée actuellement comme une véritable septicémie, ou chez l'animal, après injection intra-veineuse de bacille d'Eberth, ce microbe a pu être isolé de la bile par Fütterer (2), Blachstein (3), Chiari (4), Cushing (5), Paulowski (6), et plus récemment par Förster et Kayser (7) et par Dörr (8). Cependant certains expéri-

1. Roger. Recherches bactériologiques sur l'entérite dysentériforme. (*Presse médicale*, 3 janvier 1900).

2. Anton et Fütterer. Untersuchungen uber typhus abdominalis (*Münchener med. Wochenschrift*, 1888, n° 19).

3. Blachstein. Intraveinous inoculation of rabbits with the bacillus coli communis and the bacillus typhi abdominalis. (*John Hopkins Hosp. Bull.*, 1908, II, p. 121).

4. Chiari. Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis (*Zeitschrift f. Heilkunde*, 1894, XV, p. 199).

5. Cushing. Observation upon the origin of Gall Bladder infections and upon the experimental formation of gall stones. (*John Hopkins Hosp. Bull.*, 1899, n^os^ 101-102).

6. Paulowski. Zur Frage der Infection und der Immunität (*Zeitschrift f. hygiene*, 1900, XXXIII, p. 261).

7. Förster et Kayser. Ueber das Vorkommen von Typhus bazillen in der Galle von Typhus kranken und Typhus bazillenträgern. (*Munchener med. Wochenschrift*, 1905, n° 31, p. 1423).

8. Dörr. Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase. (*Zentralbl. f. Bakt.*, 1905, XXXIX, p. 624).

mentateurs n'ont pas observé le passage dans la bile des bactéries injectées dans le sang : tels sont Métin (1), pour le subtilis, le staphylocoque doré, le pyocyanique, le bacillus prodigiosus, le bacille du charbon, le bacille typhique, et Heck (2) pour le bacille typhique. MM. Lemierre et Abrami, par une série d'expériences très rigoureuses et très démonstratives, viennent de confirmer les résultats obtenus précédemment et d'établir définitivement qu'au cours des septicémies éberthiennes expérimentales, le bacille typhique est bien réellement éliminé par le foie, et détermine fréquemment des lésions inflammatoires de la vésicule biliaire (3).

Il en va exactement de même pour les bacilles paratyphiques. Au cours de leurs expériences déjà citées, MM. Lemierre et Abrami, ayant injecté dans les veines d'un lapin du bacille paratyphique A, et dans celles d'un autre du bacille paratyphique B, ont retrouvé dans la bile de ces animaux sacrifiés, le premier au bout de trois jours et le second au bout de deux jours, les microbes inoculés.

---

1. Métin. Note sur l'élimination des bactéries par le rein et le foie. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 414).

2. Heck. Untersuchungen uber das Verkommen und Lebensdauer von Typhusbacterien in den Organen gegen Typhus aktivimmunisierter und nicht immunisierter Tiere. (*Zeitschrift f. Hygiene*, 19 fév. 1907, t. LVI, p. 1).

3. A. Lemierre et P. Abrami. L'infection éberthienne des voies biliaires. (*Arch. des maladies de l'app. digestif*, janv. 1908, p. 15). — Cholécystites et pericholécystites hématogènes expérimentales. (Société de Biologie, 27 juillet 1907, p. 252). — Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires. (*Presse médicale*, 30 octobre 1907, p. 705).

Nous avons fait sur le lapin plusieurs expériences semblables, qui démontrent le passage dans la bile des bacilles paratyphiques injectés dans le sang ; après inoculation dans une veine périphérique, ou dans un rameau intestinal de la veine-porte, nous pouvions retrouver, en cultivant la bile, le microbe injecté ; quelquefois même la vésicule biliaire était remplie de liquide purulent. Ces expériences sont décrites dans la seconde partie de ce travail ; nous ne ferons qu'en rappeler les résultats.

I. — Injections dans la veine de l'oreille

Expérience XIII. — Bacille paratyphique A (Brion). Culture de la bile positive.

Expérience X. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel. Culture de la bile positive).

Expérience XI. — Bacille paratyphique B (échantilon personnel). Culture de la bile positive.

Expérience XIV. — Bacille paratyphique B (Drigalsky). Cholécystite ; culture du pus positive.

Expérience XV. — Bacille paratyphique B (Schottmüller). Cholécystite ; culture du pus positive.

Expérience XVI. — Bacille de Gärtner. Culture de la bile positive.

Expérience XVII. — Bacille carné (type Aertryck). Cholécystite ; culture du pus positive.

II. — Injections dans un rameau intestinal de la veine-porte

Expérience VI. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel. Culture de la bile positive.

Expérience VII. — Bacille paratyphique B (échantillon personnelle). Cholécystite suppurée.

Chez l'homme, le passage des microbes dans la bile, au cours d'une infection paratyphique généralisée, a pu être constaté dans quelques cas. Les observations suivantes en sont un exemple :

OBSERVATION I (Résumée)

(Brion et Kayser) (1)

La femme St.... âgée de vingt-huit ans, entre à l'hôpital pour des douleurs de tête violentes et un état d'abattement dont elle souffre depuis six jours. Fièvre à grandes oscillations atteignant + 40 degrés. Délire. Eruption de taches rosées ; météorisme abdominal. Diarrhée verdâtre. La température monte à 41°7 ; le pouls faiblit et la mort survient le dix-huitième jour de la maladie.

Pendant la vie, la culture du sang pratiquée au sixième et au dixième jour, avait donné des colonies de paratyphique B.

A l'*autopsie*, petits abcès dans les amygdales, tuméfaction de la rate ; lésions intestinales analogues à celles de la fièvre typhoïde.

A l'examen bactériologique on trouve le bacille paratyphique B à l'état de pureté dans le sang du cœur, dans la bile, dans les ganglions mésentériques, dans la rate ; les cultures faites avec le contenu de l'intestin sont restées négatives.

---

1. Brion et Kayser. Neuere klinisch-bakteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. (*Deutsche Archiv. für klinische Medizin*, 1905, t. LXXXV, p. 545.)

OBSERVATION II (Résumée)

(Nauwerck et Flinzer) (1)

1er novembre 1907. — Enfant nouveau-née, morte trente-six heures après la naissance. A l'*autopsie*, on trouve une hémorragie méningée, avec otite moyenne, et des suffusions hémorragiques sous le péricarde et la plèvre. L'estomac est rempli de sang et la muqueuse est semée de nombreuses ulcérations nécrotiques ; il y a aussi une érosion sur le jéjunum. La rate est augmentée de volume. On constate enfin une cholécistite, caractérisée par la présence dans la vésicule d'un liquide trouble, floconneux et par la tuméfaction de la muqueuse.

La culture du sang a donné des colonies de bacille paratyphique B.

Eliminés par le foie, les bacilles paratyphiques peuvent donc laisser les voies biliaires intactes, et ne faire que les traverser par un phénomène analogue à la bactériurie simple des typhiques, où y produire des lésions plus ou moins intenses, comme nous aurons l'occasion d'en décrire en étudiant les formes cliniques de l'infection biliaire. Nous nous attacherons surtout maintenant à montrer une conséquence fort importante du passage des microbes dans la bile ; c'est leur persistance à l'état latent dans la vésicule,

---

1. C. Nauwerck et Flinzer. Paratyphus und Melaena des Neugeborenen. (*Münchener med. Wochenschrift*, 1908, nº 23, p. 1217.)

d'où ils sont rejetés dans l'intestin et, avec les matières fécales, dans le monde extérieur ; de sorte que des individus offrant toutes les apparences d'une santé parfaite peuvent, quelquefois fort longtemps après une atteinte de paratyphus, rester une source de contamination pour leur entourage. Ces faits rendent compte d'épidémies inexpliquées. Ils ont été mis en évidence, en ce qui concerne le bacille typhique, par un très grand nombre de travaux exécutés en Allemagne pendant ces dernières années, pour la prophylaxie de la fièvre typhoïde, sous la direction de Koch dans la région du Rhin, et particulièrement de Forster à Strasbourg. Nous ne pouvons citer tous les auteurs qui se sont occupés de cette question ; leurs recherches sont exposées dans une très complète revue de M. Ricklin (1), et dans quelques articles, et thèses récentes (2). Il ressort de cet ensemble vraiment imposant de travaux, parmi lesquels plusieurs étudient également les infections paratyphiques que des individus, ayant été atteints d'une maladie typhoïde ou paratyphoïde, continuent longtemps encore à rejeter des bacilles avec leurs matières fécales. Ce sont les « porteurs de bacilles ».

Lentz (3), dans une communication à la « Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie », à Berlin (1906), cite 28 cas de porteurs de bacilles parathyphiques. Le même

1. Ricklin. Sur l'étiologie de la fièvre typhoïde (*Revue internationale de Clinique et de Thérapeutique*, 18 déc. 1906, 15 juin et 28 juillet 1907).

2. Faurie. *Contribution à l'étude de la lutte contre la fièvre typhoïde.* Thèse de Paris, 1908.

3. Lentz. Beitrage zur Differentialdiagnose des Paratyphus. (*Zentralblatt fur Bakteriologie*, 1906, XXXVIII, Beilage, p. 63.).

auteur (1) rapporte avec plus de détails les observations de cinq individus, qui examinés à plusieurs reprises, présentaient ces bacilles dans les féces plusieurs mois après leurs infections paratyphoïdes. Nous les résumons dans le tableau suivant :

Noms	Temps pendant lequel les bacilles furent constatés dans les selles après la première atteinte
Al. C...	10 mois
C. B...	9 mois
Femme H...	1 an
Femme P...	10 mois
Femme M...	2 mois 3/4

Or bactériologistes et cliniciens sont presque unanimes à reconnaître que chez les porteurs de bacilles le foyer de l'infection est la vésicule biliaire. La femme H..., parmi les malades de Lentz, avait, à la suite de son infection paratyphique, rejeté de petits calculs, ce qui ne lui était jamais arrivé auparavant. Plusieurs des malades dont nous rapportons plus loin l'observation ont été opérés ultérieurement de cholécystite lithiasique paratyphique et les bacilles ont disparu des selles après le drainage de la vésicule biliaire (obs. Lorey, Blumenthal), chez d'autres on a trouvé d'anciens calculs vésiculaires dont le centre contenait des bacilles paratyphiques (obs. Pratt., Forster et Kayser).

---

1. Lentz. Ueber chronische Typhusbazillenträger. (*Klinisches Jahrbuch.*, t. XIV, p. 475.)

Gæthgens (1) rapporte le cas de trois individus dans les matières desquels il a trouvé de nombreux bacilles paratyphiques B ; l'un souffrait depuis longtemps de coliques hépatiques ; les deux autres, deux femmes, avaient des antécédents de lithiase biliaire.

Forster (2), dans un article récent, résume l'opinion généralement admise en disant que « chez les malades atteints de typhus ou de paratyphus, des bacilles sont rejetés régulièrement avec la bile dans l'intestin, et que les bacilles éliminés par le foie peuvent s'établir et se développer dans la vésicule ».

L'infection, même latente, des voies biliaires par les bacilles paratyphiques, démontrée expérimentalement sur l'animal par les injections dans le système veineux, prend donc en pratique une grande importance, puisque c'est vraisemblablement à elle qu'est due la persistance de l'infection intestinale et par suite la dissémination des germes au dehors, et la propagation de la maladie pendant des épidémies difficiles à expliquer sans cette notion.

---

1. Gæthgens. Ueber die Bedeutung des Vorkommens der Paratyphus bazillen (typus B). (*Arbeiten ans dem kaiserlichen Gesundheitsamte*, 1907, XXV, p. 203).

2. Forster. Ueber die Beziehungen des typhus und Paratyphus zu den Gallewegen. (*Münchener med. Wochenschrift*, 7 janv. 1908, n° 1, p. 1.)

CHAPITRE II

FORMES CLINIQUES DE L'INFECTION PARATYPHIQUE DES VOIES BILIAIRES

Lorsqu'elle se localise d'une façon isolée ou prédominante sur les voies biliaires, l'infection paratyphique revêt les aspects cliniques les plus variés, depuis l'ictère catarrhal bénin, jusqu'aux cholécystites suppurées, et à la lithiase biliaire sous toutes ses formes. D'après les observations que nous avons pu réunir, nous classerons ces infections sous les titres suivants :

A. — *Ictères infectieux*.

B. — *Angiocholécystites aiguës*.

C. — *Lithiase biliaire non compliquée*.

A. — Ictères infectieux

Nous décrivons sous ce titre les états morbides dans lesquels le symptôme dominant est l'ictère, accompagné de troubles plus ou moins intenses de la santé générale. Ces troubles généraux, indice de l'origine infectieuse de la maladie, sont d'ailleurs extrêmement variables. Le plus souvent ils sont à peine marqués, et on observe simplement le tableau clinique de l'ictère catarrhal bénin. Quelquefois l'ictère s'accompagne de phénomènes nettement infectieux,

et pourrait même évoluer en deux temps avec une rechute comme la maladie de Weill. Mais il ne se complique jamais d'atteinte profonde de l'état général, ni de phénomèmes d'insuffisance hépatique, rappelant l'ictère grave.

I. — *Ictère catarrhal.* — L'ictère catarrhal, attribué actuellement d'une façon générale à une angiocholite des gros conduits se caractérisant par la tuméfaction de la muqueuse et la production du bouchon muqueux, dont Virchow et Vulpian ont constaté l'existence, semble pouvoir être rapporté dans un assez grand nombre de cas à une infection paratyphoïde légère, comme le montre le pouvoir agglutinant du sérum des ictériques vis-à-vis de certains échantillons de bacilles paratyphiques. On sait que cette angiocholite, quelle que soit la voie suivie par l'infection, se produit le plus souvent à la suite d'embarras gastrique, ou d'ingestion de substances alimentaires ; les intoxications carnées, en particulier, sont dues à des bacilles appartenant au groupe des Salmonelloses, groupe encore assez mal délimité, mais qui possède *in vitro* les mêmes propriétés que les bacilles paratyphiques B, et que quelques auteurs (Trautmann, B. Fisher) identifient à ces bacilles.

La symptomatologie de ces ictères ne diffère en rien de celle de l'ictère catarrhal typique : même début par des signes d'embarras gastro-intestinal plus ou moins accentués ; inappétence, état saburral de la langue, quelquefois vomissements (obs. VI), diarrhée ou constipation, céphalée. Les troubles généraux sont parfois assez intenses ; le malade de l'observation III a été pris de malaise général, de frissons prolongés. Presque toujours on note de la cour-

bature. La température peut monter à + 37°5 ou + 38°. Puis l'ictère apparaît, ictère par rétention avec pigmentation des téguments et des urines et décoloration des matières. Le foie est ordinairement augmenté de volume ainsi que la rate. L'évolution est toujours favorable ; la durée de l'ictère est de quinze jours environ.

OBSERVATION III (Personnelle)

Le nommé B... Louis. âgé de vingt-huit ans, garçon de café, entre à l'hôpital de la Charité, salle Laënnec, n° 29, le 22 avril 1908.

Il n'a jamais été malade antérieurement; il n'est pas alcoolique. Le 14 avril, il a été pris dès le matin de malaise général et de frissons ; rentré chez lui il se couche, et reste deux heures sans pouvoir se réchauffer. Il se plaint de mal de tête, n'a pas d'appétit et est constipé ; pas de vomissements. On le met au régime lacté ; il s'améliore un peu les jours suivants ; mais l'inappétence persiste.

18 avril. — Quatre jours après le début de la maladie, il s'aperçoit qu'il est jaune, et l'ictère augmente le lendemain.

A son entrée à l'hôpital, on constate chez lui un ictère franc intense ; la peau et les muqueuses sont jaune vif ; les urines très foncées contiennent des pigments biliaires ; les matières sont décolorées. Le foie et la rate sont normaux, langue saburrale ; inappétence ; constipation. Température normale ; pas de ralentissement du pouls.

26 avril. — Le malade commence à déjaunir. Les matières se recolorent le 30 ; et le 7 mai l'ictère a complètement disparu.

L'épreuve de l'agglutination faite le 23 avril, avec le sérum du malade, est négative pour le bacille d'Eberth, le coli-bacille, et un échantillon de paratyphique A ; mais *le sérum agglutine au 1/500 le bacille de Gârtner.*

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de M. Sacquépée.) (1)

Mai 1904. — Femme de quarante ans. Ictère catarrhal.

Entrée au sixième jour. Ictère biliphéique avec décolorations des matières. Pas de fièvre. Symptômes généraux atténués ; état saburral de la langue ; pas de troubles digestifs. Guérison.

Le sérum de la malade agglutine le paralytique B au 1/200. Il n'agglutine pas l'Eberth, ni le paratyphique A au 1/50.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. Sacquépée.)

Juin 1905. — Homme de vingt-trois ans.

Ictère banal. Fièvre légère (37°,5 à 38 degrés) pendant trois jours après l'admission qui a eu lieu au sixième jour.

---

1. Cette observation et les deux suivantes font partie d'une statistique présentée à la Société de Biologie. Nous renouvelons tous nos remerciements à M. Sacquépée qui a bien voulu nous en communiquer le texte inédit.

Cf. Sacquépée et Fras. Note sur la pathogénie de l'ictère catarrhal. Rôle des bacilles typhique, paratyphique et du coli-bacille. (Société de Biologie, 25 novembre 1905, p. 533.)

Etat saburral. Foie un peu gros. Ictère biliphéique avec décoloration des selles. Un peu de céphalée, de courbature et d'anorexie au début. Guérison.

Agglutination positive pour le paratyphique A au... 1/500

— négative pour le paratyphique B au... 1/50

— — pour le bacille d'Eberth au... 1/50

Sensibilisatrice spécifique pour le paratyphique A. Pas de sensibilisatrice pour le paratyphique B, ni pour le bacille d'Eberth.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. Sacquépée.)

Juin 1905. Homme de vingt-deux ans.

Début par état gastro-infectieux très net : état saburral de la langue, vomissements, céphalée, insomnie. A l'entrée à l'hôpital (4 juin), anorexie, langue sale, un peu de diarrhée ; ictère biliphéique avec décoloration des matières. Foie augmenté de volume ; rate grosse. Température de + 37 à + 38 degrés pendant cinq jours. Guérison.

L'agglutination est négative au 1/50 pour le coli-bacille du malade, et pour celui du laboraroire, pour le paratyphique B et le bacille d'Eberth. *Elle est positive au 1/100 pour le paratyphique A*.

II. — *Ictère infectieux bénin.* — Cette variété d'ictère s'accompagne de symptômes généraux plus accentués, et revêt l'aspect d'une maladie infectieuse compliquée d'ictère. Elle est une forme qui semble fréquente de l'infection paratyphoïde. MM. Netter et Ribadeau-Dumas (1) ont

1. Netter et Ribadeau-Dumas. Intervention fréquente du

insisté sur le rôle des bacilles paratyphiques dans l'étiologie de ces ictères fébriles. Ils en ont réuni vingt-quatre cas, dans lesquels le sérum des malades agglutinait un bacille du groupe paratyphique, presque toujours du type A (22 fois sur 24). Sans doute ce procédé de diagnostic ne comporte pas, comme nous le verrons, une certitude absolue ; mais si l'on met à part quelques cas où le taux faible de l'agglutination permet la discussion, il reste du moins dix-sept malades chez lesquels l'agglutination fut positive avec une dilution élevée du sérum variant de 1/100 à 1/1000.

	Paratyphique A (Brion)	Bacille d'Eberth	Bacille de Gærtner	Paratyphique B
1.	1/200	1/20	1/100	0
2.	1/200	1/20	1/100	0
3.	1/100	1/20	1/20	0
4.	1/40	1/20	0	0
5.	1/400	1/20	1/200	0
6.	1/800	1/20	0	0
7.	1/400	1/40	0	0
8.	1/80	1/20	0	0
9.	1/60	0	0	0
10.	1/40	1/10	0	0

Dans ces cas, il s'est agi d'ictères infectieux fébriles

---

bacille paratyphique A de Brion et Kayser dans l'étiologie des ictères fébriles. (Société de Biologie, 11 novembre 1905, p. 436.) — Nouveaux cas d'ictères dus à des infections paratyphoïdes. (*Ibid.*, 18 novembre 1905, p. 450.)

avec augmentation du volume de la rate et souvent du foie. La présence du pigment biliaire dans l'urine précédait ordinairement de un à trois jours l'apparition de l'ictère Celui-ci, d'intensité variable, est survenu le plus ordinairement du troisième au cinquième jour. Dans trois cas il s'est fait attendre six jours et une fois douze jours. La décoloration des matières n'a généralement pas été complète et, en tout cas, a peu duré. La dernière observation a trait à une malade déjà soignée, il y a six ans, pour fièvre typhoïde anormale prolongée, avec tuméfaction du foie et de la vésicule biliaire, sans ictère.

Dans les cas qui suivent, la présence de pigments biliaires dans l'urine n'a pas été démontrée par la réaction de Gmelin, mais on a constaté une teinte jaune des téguments, preuve de la participation de l'appareil biliaire :

	Paratyphique A (Brion)	Bacille d'Eberth	Bacille de Gærtner	Paratyphique B (Conradi)
	—	—	—	—
11.	1/400	1/20	1/100	0
12.	1/400	1/100	0	0
13.	1/1000	1/200	1/100	0
14.	1/200	1/20	1/100	0
15.	1/300	1/20	1/200	0
16.	1/100	0	1/20	0
17.	1/300	1/30	1/200	0
18.	1/100	1/20	0	0
19.	1/80	1/20	0	0

De même dans les cinq cas suivants la prédominance des symptômes généraux montrait le caractère manifestement infectieux de la maladie :

20. — Ictère infectieux avec tuméfaction aiguë du foie et de la rate. Agglutination positive pour le paratyphique A au 1/40.

21. — Ictère accompagnant une fièvre continue de durée moyenne, et pour laquelle on avait porté le diagnostic de fièvre typhoïde. Agglutination positive pour le paratyphique A au 1/100.

22. — Mêmes symptômes. Agglutination positive au 1/200 pour le paratyphique A.

23. — Ictère fébrile avec accès intermittents. Agglutination positive pour le paratyphique B au 1/20.

24. — Fièvre continue avec détermination hépatique. Agglutination positive pour le bacille de Gärtner au 1/100.

Dans l'ensemble de ces observations, nous retrouvons l'évolution habituelle de l'ictère infectieux bénin en deux phases : la première marquée par des phénomènes généraux, la seconde par l'apparition de l'ictère. Les phénomènes généraux peuvent être assez sérieux ; ils sont caractérisés le plus souvent par une température continue élevée, simulant même la fièvre typhoïde ; quelquefois la fièvre prend le type intermittent des infections bilio-septiques. Le foie et la rate sont constamment augmentés de volume ; ils peuvent même être le siège d'une tuméfaction aiguë. Cette première phase dure de trois à cinq jours ; elle s'est prolongée jusqu'à douze jours. Ensuite apparaît l'ictère, reconnaissable d'abord au passage de pigments biliaires dans l'urine, et, de un à trois jours après, à la coloration des téguments. La rétention biliaire n'est pas complète comme dans l'ictère catarrhal ; les matières restent un peu colorées, ou ne sont décolorées que pendant quel-

ques jours. L'évolution semble favorable ; aucun cas mortel n'est signalé.

B. — Angiocholécystites aigues

C'est la forme la plus importante de l'infection paratyphique des voies biliaires ; et dans tous les cas l'agent pathogène a pu être isolé et identifié soit par la culture du sang (obs. VII), soit par la culture du contenu de la vésicule prélevée au cours d'une intervention chirurgicale. Dans toutes les observations que nous avons recueillies, il s'agissait de cholécystite *lithiasique* et de cholécystite *suppurée* ; la preuve en a été donnée par le bistouri, sauf chez la malade que nous avons suivie et qui put guérir sans opération. Mais, même dans ce cas, des antécédents très nets de coliques hépatiques d'une part, l'évolution de la température à grandes oscillations, les frissons intenses et prolongés, la tuméfaction considérable de la vésicule, et la sensibilité de la région hépatique d'autre part, nous ont semblé suffisamment caractéristiques pour admettre l'existence d'une cholécystite suppurée, liée à une lithiase préexistante.

Le tableau clinique est celui de toutes les angiocholécystites calculeuses. Chez des malades ayant souffert déjà plusieurs fois de coliques hépatiques, survient une crise aiguë, qui débute le plus souvent brusquement (obs. VII et VIII), qui quelquefois s'installe lentement et progressivement (obs. VI). Elle est caractérisée par la douleur dans l'hypochondre droit, par des troubles gastro-intestinaux,

et l'élévation de la température. La fièvre peut être modérée à 38°5, ou beaucoup plus élevée, accompagnée de frissons violents et répétés, affectant le type rémittent des grandes infections biliaires, avec ascension de température jusqu'à 41°2 (obs. VII). L'ictère apparaît dès le début, plus ou moins intense, avec décoloration des matières, ou bien ne s'établit que progressivement après une phase d'infection générale, qui, chez notre malade de l'observation VII, a duré douze jours environ. La région hépatique est douloureuse : le foie est augmenté de volume ainsi que la rate ; on ne peut pas toujours délimiter de tumeur biliaire ; nous l'avons cependant nettement constatée (obs. VII). La plupart de ces cholécystites ont été traitées chirurgicalement. Chez la malade de l'observation VII qui a refusé l'intervention, la phase aiguë de fièvre rémittente a duré huit jours ; puis l'état général et local s'est amélioré ; la défervescence s'est faite en lysis ; le cours de la bile s'est rétabli, et cinq semaines environ après le début, la guérison était complète.

Blumenthal (1), ayant examiné bactériologiquement la bile de 41 malades opérés pour lithiase biliaire infectée, a constaté 2 fois la présence du paratyphique A, et 10 fois celle de bacilles du groupe coli-Eberth qu'il n'a pas déterminés.

---

1. Fr. Blumenthal. — Ueber die Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. (*Medizinische Klinik*, 1905, n° 48, p. 1227). — *Id.*, (*Deutsche Arch. fur klinische Medizin*, 1906, t. LXXXVIII, p. 509.)

Nous rapporterons les trois cas suivants dans lesquels on a observé une fois le paratyphique A et deux fois le paratyphique B.

OBSERVATION VII (Personnelle) (1)

Une femme de chambre, âgée de vingt-cinq ans, entre dans le service de M. le professeur Roger, à l'hôpital de la Charité, le 31 octobre 1907, se plaignant de violentes douleurs stomacales.

Ces douleurs, surtout pénibles dans la région épigastrique, irradient vers les hypochondres, plus particulièrement vers l'hypochondre gauche et vers la pointe de l'omoplate. Ce sont des douleurs continues, avec des paroxysmes survenant une ou deux heures après les repas. Les crises sont analogues à des crises d'hyperchlorhydrie et, comme elles, se terminent souvent par des vomissements alimentaires et muqueux.

Les troubles digestifs ont débuté sans cause appréciable, une dizaine de jours avant l'entrée à l'hôpital, et ont augmenté progressivement.

1er novembre. — La malade est apyrétique, mais un peu prostrée. La langue est sale. L'appétit est perdu. La constipation est assez marquée.

Les téguments sont légèrement jaunâtres, sans qu'il y ait dans l'urine de pigments biliaires. Les matières sont dures, mais colorées.

---

1. H. Roger et R. Demanche. Sur un cas de cholécystite à bacille paratyphoïde B. (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1908, p. 236.)

L'abdomen est souple, mais la palpation permet de sentir les cordes coliques ascendante et descendante. La région épigastrique est sensible ; en appuyant au niveau de la vésicule on provoque une douleur assez vive et de la défense musculaire. Le foie déborde légèrement les fausses côtes ; il est uniformément tuméfié, on ne perçoit pas de saillie correspondant à la vésicule biliaire.

La rate est à peine perceptible à la percussion.

Les autres organes paraissent sains.

L'ensemble des signes constatés chez notre malade, la tuméfaction du foie, les douleurs épigastriques et cystiques avec leur irradiation, la défense musculaire, tous ces troubles nous firent porter le diagnostic de crises hyperchlorhydriques liées à de la lithiase biliaire. Ce qui confirmait notre opinion, c'est que déjà, en 1905, à la suite d'une grossesse, la malade avait eu des coliques hépatiques accompagnées d'ictère. Depuis cette époque, à l'occasion de fatigues, elle eut cinq ou six crises plus légères, sans ictère appréciable.

2 novembre. — L'ictère s'accentue. Les conjonctives sont légèrement jaunes. Les matières sont peu colorées. Les urines sont foncées et contiennent des pigments biliaires. La malade continue à souffrir ; les vomissements persistent.

On prescrit le régime lacté, les lavements froids, 4 grammes de salicylate de soude.

3 novembre. — Au milieu de la journée la malade est prise d'un violent frisson, suivi d'une notable élévation de température.

4 novembre. — L'état général s'aggrave. La malade est très déprimée. Les lavements ramènent une petite quantité de matières dures et complètement décolorées.

Vers minuit, deux frissons intenses et prolongés.

6 novembre. — Après une accalmie passagère, la fièvre reprend. L'ictère s'accentue. La malade est complètement prostrée, anéantie, répondant à peine aux questions. Les joues sont creuses, les yeux excavés, les narines pulvérulentes. Les lèvres et la langue sont sèches ; le pouls est faible, rapide, variant de fréquence à chaque instant. Les douleurs sont moins vives ou moins nettement perçues. Les vomissements persistent ; à la constipation a succédé une diarrhée séreuse et fétide. Les urines, rares et foncées, ne peuvent être recueillies.

L'abdomen est ballonné. Bien que le météorisme et la défense musculaire gênent la palpation, on constate dans l'hypochondre droit une grosse masse qui déborde de cinq travers de doigt le rebord des fausses côtes et dont la matité se confond avec celle du foie ; la surface en est lisse ; le bord inférieur, qui semble mousse et arrondi, dépasse légèrement le niveau de l'ombilic et n'atteint pas, en dedans, la ligne médiane. Cette tumeur, qui semble correspondre à la vésicule biliaire, s'est développée rapidement en deux jours. La rate, peu augmentée de volume, donne une matité verticale de trois travers de doigt. Rien au cœur ni au poumon.

Traitement. — Potion de Todd ; injections sous-cutanées d'huile camphrée ; frictions au collargol.

8 au 12 novembre. — Plusieurs fois par jour, la malade a de grands frissons qui durent une heure et demie ou deux heures et sont suivis de sueurs abondantes. La tumeur vésiculaire persiste. L'état général s'aggrave encore.

La marche des accidents indiquait l'existence d'une cholécystite, vraisemblablement suppurée. L'intervention chirurgicale

nous semblait indiquée ; mais elle fut refusée par la malade et son mari.

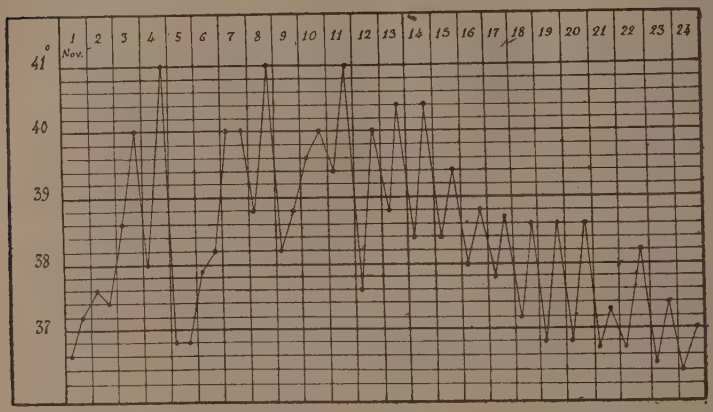

Fig. 1

12 novembre. — Une accalmie se produit. Les frissons sont moins violents et moins nombreux. La stupeur diminue. La langue est encore sèche. Les vomissements bilieux persistent. Les selles sont toujours liquides, mais elles commencent à se recolorer et sont moins fréquentes : il n'y a plus que deux ou trois expulsions par jour. Les urines contiennent toujours des pigments biliaires, mais elles sont plus abondantes.

13 novembre. — Malgré la persistance de la fièvre, l'amélioration continue. L'ictère a presque complètement disparu ; les selles sont colorées ; la langue devient humide. La tumeur hépatique diminue de volume et ne déborde plus les fausses côtes que de trois travers de doigt ; la sensibilité et la défense musculaire sont exclusivement limitées à la région vésiculaire.

19 novembre. — Défervescence régulière en lysis depuis le 15. L'état général est bon ; il n'y a plus d'ictère, plus de diarrhée. Les selles sont normales et bien colorées ; les urines sont clai

res et leur quantité atteint 1 litre 1/4 à 1 litre 1/2. La tumeur vésiculaire a disparu, le ventre est souple.

24 novembre. — La défervescence est complète et définitive.

A partir du 26 on commence l'alimentation. La convalescence s'établit rapidement, et le 15 décembre la malade sort complètement guérie.

Recherches bactériologiques. — La culture du sang tentée le 4 novembre à la période initiale des manifestations infectieuses resta négative. Une deuxième tentative faite le 8 novembre permit d'obtenir en culture pure un bacille dont l'étude fera l'objet de la seconde partie de ce travail, et que nous pouvons classer parmi les paratyphiques B, du type Drigalsky. Ce bacille était bien la cause des accidents observés, car il était agglutiné rapidement au 1/1000 par le sérum de la malade ; nous ne pouvons apporter la preuve absolue de sa présence dans les voies biliaires, puisque nous n'avons pu cultiver le contenu de la vésicule ; mais nous avons constaté sa présence dans le sang au moment où les accidents hépatiques étaient au maximum, et rien, d'autre part, ne nous autorise à faire intervenir une infection secondaire, les symptômes hépatiques ayant suivi une marche parallèle aux symptômes généraux.

OBSERVATION VIII

(Blumenthal) (1)

Une femme, âgée de quarante-six ans, avait souffert trois ans

1. Blumenthal. Ueber das Vorkommen von Typhus und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenwege. (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1904, n° 37, p. 1641.)

avant sa maladie actuelle de douleurs vagues dans l'hypochondre droit pendant plusieurs mois. A la fin de mars 1904 elle fut prise tout à coup pendant la nuit de douleurs violentes dans la région du foie, accompagnées d'ictère assez intense avec décoloration des matières et teinte foncée de l'urine. Au bout de huit jours, n'ayant éprouvé aucune amélioration, elle entra à la clinique médicale de l'Université de Strasbourg, où elle resta en traitement pendant quatre semaines. Pendant ce temps un épanchement pleurétique droit se développa chez elle sans fièvre ; la ponction ramena deux fois 1 litre de liquide séreux. Les douleurs hépatiques disparurent et la malade rentra chez elle.

Pendant la nuit du 2 juin elle fut reprise subitement d'une crise de coliques qui dura jusqu'au lendemain, et pendant laquelle aucune nourriture ne pouvait être gardée. La malade fut alors envoyée à la clinique chirurgicale de l'Université.

Examen. — C'est une femme de corpulence moyenne, pâle, légèrement ictérique ; la peau est flétrie. L'abdomen est un peu ballonné ; il n'y a pas d'ascite. Le foie déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes ; son bord est mousse ; on ne peut pas délimiter la vésicule biliaire ; il n'y a d'ailleurs aucune tuméfaction de la région, mais la zone vésiculaire est légèrement sensible. La matité splénique est augmentée ; la rate n'est pas perceptible à la palpation. L'urine, fortement colorée, contient des pigments biliaires ; on y trouve des traces d'albumine, pas de sucre. Les matières fécales sont grises. Rien au cœur, ni au poumon.

Opération. — Laparotomie médiane sus-ombilicale. La vésicule, très adhérente à la face inférieure du foie, est libérée, incisée et les lèvres de la plaie sont suturées au péritoine. La

paroi de la vésicule est très épaissie (jusqu'à 1 centim.). Elle ne contient que des traces de bile ; on en extrait trente-six calculs de la grosseur d'un haricot. Le canal cystique est perméable.

Convalescence normale. Etat général bon.

Recherches bactériologiques. — La culture des calculs, faite aussitôt après l'opération, donna à l'état de pureté des colonies d'un bacille qui put être identifié au paratyphique A, type Kayser (1) : bacille court très mobile, ne se colorant pas par la méthode de Gram, facultativement aérobie, donnant au bout de vingt-quatre heures sur gélatine de petites colonies grises : sur gélose, il se développe comme le typhique; il trouble uniformément le bouillon, ne donne pas de colonies visibles sur pomme de terre ; ne coagule pas le lait ; il acidifie légèrement le petit-lait tournesolé et ne l'alcalinise pas tardivement; il fermente le bouillon glycosé ; la gélose glycosée au neutralroth devient fluorescente avec dégagement de gaz, et plus tard est décolorée. Sur plaques de Conradi-Drigalsky on obtient au bout de dix-huit heures de petites colonies blanchâtres.

L'injection intra-péritonéale d'une culture de vingt-quatre heures sur agar, émulsionnée dans 1 centimètre cube de bouillon, fut négative pour un cobaye de 200 grammes.

L'agglutination fut positive en deux heures au 1/7500 avec le sérum d'un lapin immunisé contre le paratyphique A, sérum qui agglutinait un échantillon du laboratoire à 1/7500 et qui était sans action au 1/100 sur le bacille d'Eberth et le paratyphique B. D'autre part, le sérum de la malade agglutinait au 1/300 en deux heures son bacille et le paratyphique A

1. Kayser. (*Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. 35, S. 54).

du laboratoire ; il était inactif pour le typhique et le paraty phique B.

L'urine ne contenait pas de bacilles ; mais on trouva le paratyphique A dans les matières.

OBSERVATION IX

(Lorey.) (1)

Le nommé H..., matelot, âgé de vingt-deux ans, avait été atteint il y a deux ans d'une maladie typhoïde, puis il y a deux mois, dans l'Amérique du Sud, de dysentérie. Pendant son retour, il fut pris plusieurs fois (huit fois, dit-il) de crises douloureuses que le médecin du bord considéra comme des coliques hépatiques. A son arrivée à Hambourg, il entra à l'hôpital Eppendorf, le 2 juillet 1907.

Dans la nuit du 5 au 6 et dans celle du 8 au 9 juillet, il fut repris de coliques hépatiques typiques avec tuméfaction du foie, ictère et ascension de température à + 38° 5.

Un examen bactériologique des selles, pratiqué dans la journée qui suivit la seconde crise, permit d'obtenir, après ensemencement sur plaques de Conradi-Drigalisky, parmi de nombreuses impuretés, quelques colonies, qu'un examen ultérieur démontra être des bacilles paratyphiques B. Ce bacille était agglutiné presque immédiatement au 1/1000 par le sérum de deux malades du service atteints d'affections paratyphoïdes à type B.

---

1. A. Lorey. Ueber einen Fall von Cholecystitis paratyphosa. (*Münchener medizinische Wochenschrift,* 1908, n° 1, p. 15.)

Le sérum du malade agglutinait son propre bacille au 1/80 et le bacille d'Eberth à 1/20.

On fit le diagnostic de cholécystite calculeuse paratyphique, et le malade fut envoyé dans un service de chirurgie.

20 juillet 1907. — Cholécystectomie. La vésicule, entourée d'adhérences fibreuses, est enlevée, après fermeture du canal cystique reconnu libre ainsi que le cholédoque. Elle contenait une petite quantité de bile et quatre calculs à peine gros comme un pois. La muqueuse était rouge et présentait en un point un petit abcès de la dimension d'un pois intéressant toute l'épaisseur de la paroi jusqu'à la séreuse, et entouré d'une zone infiltrée ; à distance la structure de la muqueuse n'était pas modifiée.

Un fragment de cette muqueuse, semé dans du bouillon aussitôt après l'opération, donna une culture pure de bacille paratyphique B, identique à celui des matières fécales, comme le confirmèrent la culture sur différents milieux et l'épreuve de l'agglutination.

Il persista, quelque temps après l'intervention, une fistule biliaire de laquelle on ne put retirer aucun paratyphique, mais seulement du bacille pyocyanique. Les bacilles paratyphiques disparurent également des selles.

C. — Lithiase biliaire non compliquée

La lithiase biliaire n'évolue pas toujours d'une façon bruyante. Elle peut ne donner lieu à aucun accident infectieux ou rester complètement latente pendant la vie. Elle

n'en est pas moins d'origine infectieuse, comme Galippe (1), le premier, en a émis l'idée en 1886, et comme on l'admet généralement aujourd'hui, après les recherches de Gilbert et Dominici (2), de Gilbert et Fournier (3), de Hanot (4), et la thèse de Fournier (5), pour ne citer que les travaux fondamentaux. Parmi les microbes incriminés, la première place revient au colibacille. La lithiase éberthienne est également très fréquente, de nombreuses observations cliniques et bactériologiques le démontrent.

Entre ces deux groupes principaux, il faut faire une place à la lithiase d'origine paratyphique. Déjà les observations de cholécystite que nous avons relatées, nous ont montré d'une façon constante la présence de calculs dans les infections aiguës de la vésicule (obs. VII, VIII, IX), ou la fréquence des antécédents de coliques hépatiques (cas de Lentz et de Gäthgen, p. 23 et 24) ; mais la lithiase pouvait dans ce cas n'être qu'une cause prédisposante à l'infection biliaire. Dans l'observation suivante les bacilles ont pu être isolés du centre même du calcul.

---

1. Galippe. Considérations sur la production de calculs en général ; présence des microbes ou de leurs germes dans ces concrétions. (*Journal des connaissances médicales*, 25 mars 1886) — (Société de Biologie, 1886). — (*Journal des connaissances médicales*, 1894, p. 154.)

2. Gilbert et Dominici. La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne. (Société de Biologie, 16 juin 1894.)

3. Gilbert et Fournier. Du rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires. (Société de Biologie, 8 fév. 1896).

4. Hanot. Fièvre typhoïde et lithiase biliaire. (*Bulletin médical*, 22 janv. 1896).

5. Fournier. *Origine microbienne de la lithiase biliaire* (Thèse de Paris, 1896).

OBSERVATION X

(Pratt) (1)

Cholélithiase due au bacille paratyphique B. — Fièvre typhoïde quatre ans auparavant. — Guérison.

Mme K..., âgée de dix-huit ans, a eu la fièvre thyphoïde en 1895. Elle a souffert il y a deux ans de douleurs vives dans l'hypochondre droit.

Opération en novembre 1899. — La vésicule biliaire épaissie et rétractée contenait quatre calculs blancs, de la grosseur d'une noix et qui semblaient formés de cholestérine pure.

Examen bactériologique. — Des frottis sur lame faits avec la partie centrale des calculs montrent des formes bacillaires que l'on distingue mal des débris environnants. Des cultures faites avec le centre des calculs donnent à l'état de pureté des colonies d'un bacille à extrémités arrondies, très mobile, ressemblant au bacille d'Eberth. Ce bacille trouble uniformément le bouillon, forme sur pomme de terre un enduit abondant gris-jaunâtre, fermente la gélose glucosée avec production de gaz ; il ne coagule pas le lait, mais l'acidifie au bout de quelques jours ; il ne liquéfie pas la gélatine et y donne une abondante culture gris-blanchâtre.

Le même bacille se retrouve dans la bile de la vésicule.

Le sérum de la malade l'agglutine au 1/40 ; il n'agglutine ni le bacille d'Eberth ni le colibacille.

---

1. Pratt. — On parathyphoïd fever and its complications. (*Boston Medical and surgical Journal*, 5 février 1903, p. 138.)

L'observation qui suit est un exemple de lithiase biliaire restée absolument latente pendant la vie ; les calculs n'on été découverts que par une trouvaille d'autopsie, et cependant la bile de la vésicule contenait un bacille paratyphique B.

OBSERVATION XI

(Forster et Kayser) (1).

Femme Sch..., âgée de soixante et onze ans, morte le 5 avril 1905.

La malade n'avait jamais eu aucune maladie typhoïde : elle n'avait jamais souffert de coliques hépatiques. Elle est morte à l'hôpital, où elle était en traitement depuis plusieurs semaines pour un diabète sucré, compliqué de bronchite et d'endocardite.

Autopsie. — Bronchite chronique, endocardite, lithiase biliaire. La bile est abondante, épaisse, brune ; la vésicule contient deux calculs à facettes de la taille d'une noisette.

Recherches bactériologiques. — La culture de 0 cmc. 05 de bile donne à l'état de pureté de très nombreuses colonies de bacille paratyphique, type B. La partie centrale des calculs est stérile.

---

1. Forster et Kayser. Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken, und Typhusbazillenträger. (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1905, n° 31, p. 1476).

CHAPITRE III

ÉTIOLOGIE. — PATHOGENIE

Les deux variétés de bacilles paratyphiques : type A et type B, prennent part à l'infection des voies biliaires.

Le type A semble plus fréquemment en cause dans l'ictère. Sur 28 cas d'ictère nous trouvons 24 fois ce bacille et 2 fois seulement le paratyphique B, et 2 fois le bacille de Gärtner. Peut-être pourrait-on établir un rapprochement entre l'évolution de ces ictères infectieux, qui apparaissent comme la manifestation hépatique d'une infection générale et l'aspect habituel des infections paratyphoïdes du type A, qui simulent la fièvre typhoïde moyenne ou grave, et affectent plus constamment que l'infection par le bacille B le type septicémique.

C'est plutôt, au contraire, le bacille paratyphique B qui a été rencontré dans les lésions plus localisées des voies biliaires, telles que la cholécystite ou la lithiase (4 fois sur 5).

Les *conditions étiologiques générales* ne se distinguent par aucun caractère original. Ce sont, d'une part, celles des infections biliaires, quelle que soit leur origine microbienne, d'autre part, celles des infections paratyphiques.

Parmi les premières on a signalé la prédisposition individuelle que crée toute tare antérieure de la cellule hépatique, tare qui serait parfois congénitale, qui résulterait le plus souvent d'une infection ou d'une intoxication antérieure ; ce fait expliquerait la fréquence plus grande que nous constatons sur nos observations, des angiocholites chez l'adulte, leur rareté chez l'enfant. Si nous considérons séparément les diverses formes de l'infection paratyphique des voies biliaires, nous notons d'abord que c'est presque exclusivement chez l'homme que s'observe l'ictère catarrhal. Quant aux angiocholécystites, elles sont favorisées par toutes les conditions qui entravent la circulation de la bile ; parmi celles-ci la plus importante est la lithiase biliaire ; les trois observations de cholécystite que nous avons rapportées ont trait à des cholécystites lithiasiques. C'est ce qui explique leur plus grande fréquence chez la femme. Mais si la lithiase favorise l'infection des voies biliaires, elle est elle-même le plus souvent d'origine infectieuse, et il nous paraît important de signaler le rôle des bacilles paratyphiques dans la production des calculs : angiocholite catarrhale et lithiase biliaire, compliquée ou non, telles nous apparaissent en résumé les deux formes principales de l'infection paratyphique du foie. Dans un cas (obs. XI) les bacilles ont pu être décélés au centre même d'un calcul ; une autre fois (obs. IX), une atteinte de paratyphus avait précédé les premières crises de coliques hépatiques, et c'est le paratyphique B que l'on trouva dans le pus de la cholécystite ; dans tous les autres cas des calculs existaient dans la vésicule. Enfin, nous avons pu, chez l'animal, deux mois après l'injection dans la veine de l'oreille d'une culture de

bacille paratyphique B, constater la présence de concrétions calculeuses dans la vésicule biliaire (exp. XI).

L'étiologie de l'infection paratyphique elle-même est mal connue. Comme pour la dothiénentérie on a signalé l'ingestion d'eau de boisson souillée, et on peut admettre l'origine hydrique de la maladie. On a également incriminé les viandes malsaines. M. Pottevin (1), MM. Netter et Ribadeau-Dumas (2) ont publié des cas d'infections alimentaires dues à des paratyphiques du type B. L'ictère en particulier est souvent précédé de troubles gastro-intestinaux assez intenses, et nous verrons que quelques auteurs identifient les bacilles paratyphiques B aux microbes des infections carnées. Enfin ces infections, notamment sous leur forme biliaire, offrent souvent un caractère épidémique (épidémies de Brême, de Sarrebruck, de Rennes, de Caen, etc.) et familial.

Le *mécanisme* de l'infection des voies biliaires a été longuement discuté. Les bacilles remontent-ils de l'intestin par le cholédoque, ou sont-ils apportés par la voie sanguine ? On admettait autrefois sans conteste l'hypothèse de l'infection ascendante. Pour la fièvre typhoïde en particulier, on considérait que le siège primitif et principal du bacille d'Eberth était la cavité intestinale, et que le germe pathogène gagnait de proche en proche les canaux biliaires. On

1. Pottevin. Contribution à la bactériologie des gastro-entérites infectieuses. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, t. XIX, n° 7, p. 426).

2. Netter et Ribadeau-Dumas. Epidémie alimentaire due à des bacilles du type paratyphique B. (*Société de Biologie*, 13 avril 1907, p. 575.)

sait aujourd'hui que la fièvre typhoïde est une septicémie ; le bacille d'Eberth se trouve constamment dans le sang de typhiques dès le début des accidents, avant qu'on puisse le déceler dans l'intestin, et la tuméfaction des plaques de Peyer n'est qu'une localisation secondaire de l'infection, ainsi que l'ont soutenu Sanarelli (1), Wathelet (2), Wright et Semple (3). L'angiocholite et la cholécystite typhiques sont dues également à une localisation secondaire, à un apport des microbes par le sang suivant une voie descendante, au cours d'un processus d'élimination.

En est-il de même pour les angiocholécystites paratyphiques ? La grande analogie des fièvres paratyphoïdes avec la fièvre typhoïde est en faveur de cette hypothèse.

Cliniquement, il y a lieu de distinguer deux cas.

Dans la plupart des observations on signale, au début de la maladie, avant toute localisation hépatique, une phase infectieuse, caractérisée uniquement par des phénomènes d'ordre général, et qui semble bien être l'expression d'une septicémie atténuée. Cette phase est particulièrement nette dans les ictères infectieux proprement dits ; elle dure en moyenne de trois à cinq jours, et peut se prolonger jusqu'à six et douze jours. S'agit-il simplement d'ictère catarrhal ? Le malade de l'observation III a été pris,

1. Sanarelli. Fièvre typhoïde expérimentale. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892-1894.)

2. Wathelet. Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoïde. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 252.)

3. Wright et Semple. On the presence of typhoïd bacilli in the urine of patients suffering from typhoïd fever. (*Lancet* 1895, p. 196.)

quatre jours avant l'apparition de toute teinte jaune, de malaise général et de frissons prolongés. Quant aux malades atteints de cholécystite, on relève dans leurs antécédents une infection paratyphoïde antérieure (obs. XI), ou des crises de colique hépatique (obs. VII, VIII et IX).

L'hypothèse de l'infection descendante est plus vraisemblable encore, quand on peut constater dans le sang, comme nous l'avons fait (obs. VII), la présence du germe pathogène ; il est probable que dans ce cas il s'est produit une infection générale paratyphoïdique, et qu'une lithiase antérieure a servi de point d'appel aux bacilles circulants.

Dans quelques cas, au contraire, les phénomènes de début sont restés limités au tube digestif, et ont donné lieu simplement à des signes d'embarras gastro-intestinal : état saburral de la langue, inappétence, quelquefois vomissement, diarrhée ou constipation (obs. IV, V et VI). Il semble difficile de faire intervenir dans ces cas une infection sanguine. — D'ailleurs, chez certains malades la question se pose différemment : nous avons vu combien sont nombreux les porteurs de bacilles, surtout parmi les anciens lithiasiques, et quel est le rôle de la bile dans ce parasitisme chronique de l'intestin ; si, chez ces individus, une infection paratyphique du sang est sans doute la cause première des accidents, il est difficile de préciser le mécanisme exact de la crise actuelle : infection sanguine, ascension des bacilles le long du cholédoque, ou exaltation de virulence des germes qui végètent à l'état latent dans la vésicule biliaire.

L'expérimentation permet-elle de résoudre la question ?

Elle établit du moins la réalité des angiocholécystites descendantes. Nous avons déjà montré (chap. I) le passage dans la bile des bacilles paratyphiques injectés dans le sang. Nous avons pu en outre reproduire chez le lapin des cholécystites suppurées par injection de bacilles paratyphiques.

Dans une première série d'expériences, les injections ont été faites dans les voies biliaires et nous avons obtenu des résultats positifs, sans léser le cholédoque, ni le lier (exp. III, IV et V).

A d'autres animaux nous avons injecté la culture dans un rameau intestinal de la veine porte, et lorsque la dose injectée n'était pas trop considérable, nous avons obtenu soit une volumineuse cholécystite suppurée avec angiocholite catarrhale intra-hépatique (exp. VI), soit des abcès miliaires du foie avec périangiocholite canaliculaire (exp. VII).

En pratiquant l'inoculation par les veines périphériques, nous avons pu de même produire des lésions du parenchyme hépatique et de la vésicule biliaire :

Expérience X. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel) : petits abcès intra-lobulaires.

Expérience XI. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel) : calculs vésiculaires.

Expérience XIV. — Bacille paratyphique B (Drigalsky) : cholécystite suppurée.

Expérience XV. — Bacille paratyphique B (Schottmüller) : cholécystite suppurée.

Expérience XVIII. — Bacille de Gärtner (type Aertryck) : cholécystite suppurée.

Nous pouvons donc conclure que l'infection hématogène des voies biliaires par les bacilles paratyphiques est possible. Expérimentalement les bacilles injectés dans la circulation générale semblent même trouver dans le foie un excellent milieu de culture et s'y localiser électivement. Cliniquement l'hypothèse de l'infection descendante est la plus vraisemblable, sauf dans quelques cas, où la stricte limitation des troubles morbides au tractus digestif impose la réserve.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

Les infections des voies biliaires sont presque toujours faciles à reconnaître ; il n'en est pas de même de leur origine paratyphique. Ce sont des syndromes, dont l'étude clinique seule ne peut préciser la cause. En dehors des présomptions fournies quelquefois par les commémoratifs, l'attention pourra être éveillée par les symptômes concomitants d'une infection atypique, intermédiaire à la fièvre typhoïde et à la grippe, et le clinicien soupçonnera le paratyphus. Mais pour établir un diagnostic causal, il faudra recourir à des méthodes de laboratoire d'ordre bactériologique ou d'ordre biologique, soit que l'on isole le germe pathogène, soit que l'on étudie les propriétés du sérum des malades. Nous exposerons brièvement ces méthodes, qui ne concernent pas spécialement les infections biliaires, mais qui sont celles du diagnostic paratyphus en général.

A. — Isolement du germe pathogène

C'est le procédé le plus sûr ; mais il n'est pas toujours possible d'y recourir. L'agent infectieux peut être recherché

soit dans le contenu de la vésicule biliaire, soit dans le sang circulant, soit dans les excreta (urines et surtout matières fécales.

1° *Culture du contenu de la vésicule.* — Cette méthode est la seule qui donne une certitude complète. On ne peut y avoir recours qu'au cours d'une intervention chirurgicale, ou nécroscopiquement. Elle a été appliquée dans les observations VIII, IX, X et XI, et a donné des résultats positifs, soit que l'on ait semé le pus contenu dans les voies biliaires, soit que l'on ait prélevé un lambeau de la muqueuse vésiculaire, ou un calcul. Les bacilles paratyphiques poussant bien dans tous les milieux, elle ne comporte que les précautions indispensables à toute manipulation bactériologique.

2° *La culture du sang* nous a permis de déceler le paratyphique B dans un cas de cholécystite lithiasique (obs. VII). La technique de l'hémoculture a été décrite minutieusement, entre autres auteurs, par M. Lemierre (1). Nous ajouterons seulement que le procédé le plus employé en Allemagne consiste à semer le sang dans un milieu contenant de la bile de bœuf (2) ; cette addition favoriserait le développement des bacilles. Mais dans les infections biliaires le microbe se localise sur le foie, et ne demeure pas longtemps dans le sang. Notre observation est, croyons-nous, la seule où l'hémoculture ait donné un résultat positif ; encore ne l'avons-nous obtenu qu'après deux tentatives.

---

1. Lemierre. *L'ensemencement du sang pendant la vie.* (Thèse de Paris, 1904, p. 5 et suiv.)

2. Cf. p. 14.

3° *La recherche des bacilles paratyphiques dans les selles* se fait comme celle du bacille typhique : une goutte d'une émulsion des matières dans l'eau distillée est semée sur un milieu approprié. Ces milieux ont l'avantage de donner aux colonies de bacille d'Eberth et de colibacille des caractères différents, faciles à reconnaître, et d'entraver le développement des bactéries banales. Les paratyphiques se comportent comme l'un ou l'autre de ces microbes. De nombreuses formules ont été proposées. Sur la *gélose lactosée tournesolée et phéniquée de Chantemesse*, les paratyphiques A donnent des colonies bleues, et les paratyphiques B des colonies roses ; l'acide phénique empêche le développement des germes associés. On emploie beaucoup en Allemagne les *plaques de Drigalsky-Conradi ;* c'est encore une gélose lactosée tournesolée ; l'acide phénique est remplacé par du krystall-violet ; les colonies présentent les mêmes caractères que sur le milieu précédent. *Endo* ajoute à la gélose lactosée de le *fuchsine décolorée* par le sulfite de soude ; le colibacille et les bacilles analogues la recolorent. *Læffler* et ses élèves ont montré que l'addition de *vert de malachite* empêche le développement du colibacille, tout en permettant celui du bacille typhique et des paratyphiques. — La culture des selles est plus délicate et plus inconstante que les méthodes précédentes ; elle a permis cependant dans l'observation IX de constater la présence d'un paratyphique B dans les selles du malade et sa disparition après l'ablation de la vésicule infectée, et de reconnaître dans nombre de cas la persistance des bacilles dans l'intestin.

Quelle que soit la méthode employée, il est nécessaire,

une fois le bacille isolé, de vérifier soigneusement ses propriétés (agglutination par le sérum du malade, caractères des cultures, action des sérums expérimentaux), et de contrôler les résultats obtenus par l'étude des propriétés agglutinantes du sérum du malade.

B. — Propriétés spécifiques des sérums

1° *Agglutination par les sérums humains.* — Cette méthode a été d'abord appliquée aux bacilles paratyphiques d'après les règles de la séro-réaction typhique. Mais on n'a pas tardé à s'apercevoir qu'elle était ici beaucoup plus délicate et plus complexe. Elle a donné lieu à une foule de travaux que nous résumerons rapidement, pour en dégager les indications qui peuvent être utiles au diagnostic (1). Il faut étudier séparément l'action des sérums humains sur les divers échantillons de bacilles paratyphiques et celle des sérums expérimentaux sur un bacille que l'on aura isolé.

Les sérums humains, même normaux, possèdent déjà la propriété d'agglutiner les bacilles paratyphiques à des dilutions de 1 pour 50 et 1 pour 150. Il importe donc de n'attacher de valeur qu'aux séro-réactions faites à des taux élevés ; nous avons déjà fait des réserves au sujet de quelques-uns des cas rapportés par MM. Netter et Ribadeau-Dumas.

Les sérums paratyphiques A agglutinent le bacille cor-

---

1. Voir Sacquépée et Chevrel. Les bacilles paratyphiques. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1907, t. V, nos 2 et 3.)

respondant à un taux généralement peu élevé 1 pour 100 à 1 pour 200. Les sérums paratyphiques B possèdent un pouvoir agglutinant beaucoup plus fort pour les bacilles B, jusqu'à 7 pour 7.000 (Korte), 1 pour 10.000 (Schottmüller), 1 pour 40.000 (Korte). Quant à l'action croisée de ces sérums (sérums A et bacilles B, sérums B et bacilles A), elle est ordinairement très faible et prête peu à erreur.

Les sérums paratyphiques ont-ils une action sur le bacille d'Eberth ? En général cette action est faible, et la différence au moins reste toujours très grande : 1 pour 40.000 et 1 pour 600 (Korte), 1 pour 2.000 et 1 pour 40 (Rieux et Sacquépée), 1 pour 800 et 1 pour 20 (Netter et Ribadeau-Dumas), 1 pour 2.000 et moins de 1 pour 20 (obs. personnelle).

Il n'en est pas de même de l'action des sérums typhiques sur les bacilles paratyphiques. Tous les auteurs s'accordent pour admettre la coagglutination, mais ils divergent sur son degré : pour les uns elle serait inférieure à la moitié de l'agglutination spécifique ; pour d'autres elle lui serait égale ou supérieure (Conradi-Drigalsky et Jürgens, Grumberg et Rolly, Jürgens, Drigalsky, Fischer, Lentz).

Au sujet des infections biliaires on peut se demander en outre si la présence de pigments dans le sérum ne modifie pas les conditions de l'agglutination. De l'étude de 17 cas, dont 10 concernent des bacilles du groupe paratyphiques, et dans lesquels il a pu contrôler par la culture de la bile les résultats positifs ou négatifs de l'agglutination,

Blumenthal (1) conclut que l'ictère ne diminue pas la valeur de la méthode.

Ce pouvoir agglutinant apparait de bonne heure dans le sang des malades : (8 fois sur 9 avant la fin du premier septénaire). Il pourrait persister plusieurs mois et plusieurs années après l'infection, d'après Netter et Ribadeau-Dumas (2).

En résumé la méthode de la séro-réaction paratyphique peut être appliquée au diagnostic des infections biliaires à condition de ne tenir compte que des agglutinations faites à un taux élevé, et de laisser pour douteux les cas où l'on observe une coagglutination pour le bacille d'Eberth.

2° *Agglutination par les sérums expérimentaux*. — Les sérums paratyphiques agglutinent facilement les bacilles correspondants, et cette action est surtout régulière pour les sérums et les bacilles du type A. L'action croisée de ces sérums est en général peu marquée, surtout pour les sérums forts. Inversement le bacille d'Eberth est généralement très peu sensible aux sérums paratyphiques ; et le sérum typhique a peu d'action sur les bacilles paratyphiques.

L'épreuve des sérums expérimentaux permet donc de distinguer le bacille d'Eberth des bacilles paratyphiques,

---

1. Blumenthal. Ueber die Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (*Medizinische Klinik*, 1905, n° 48, p. 1227).

2. Netter et Ribadeau-Dumas. Remarques sur la date d'apparition de l'agglutination et sur sa persistance plusieurs années après l'infection. (*Société de Biologie*, 18 novembre 1905, p. 450.)

et même parmi ceux-ci de différencier les deux groupes A et B. Pour le dernier groupe cependant, il faut n'accorder de valeur à l'agglutination spécifique que si elle est positive à une dilution très élevée, et par comparaison avec le bacille infectant.

Cette méthode permet-elle d'établir, comme on a voulu le faire en Allemagne, des distinctions précises entre les divers individus d'un même type ? Nous ne le croyons pas. Pour les bacilles paratyphiques B surtout, les tableaux publiés par les auteurs offrent, dans le taux de l'agglutination, des différences trop faibles et surtout trop irrégulières pour entraîner la conviction. Il serait cependant fort intéressant de pouvoir introduire une classification dans le groupe confus des Salmonelloses ; mais on ne saurait aller au delà de la distinction en deux sous-groupes : l'un formé par les bacilles carnés du type Gærtner, l'autre comprenant les paratyphiques B, les bacilles carnés du type Aertryck, les bacilles de Hogcholèra et de la psittacose.

3° *Saturation des agglutinines. — Sensibilisatrices.* — Lorsqu'un même sérum agglutine deux espèces microbiennes, le bacille d'Eberth et un paratyphique (1) par exemple, on a cherché à mettre en évidence l'agglutination spécifique par l'épreuve de Castellani. S'agit-il d'une infection réellement mixte ? l'addition d'une culture de l'un des deux microbes en question au sérum n'agit que sur l'agglutinine correspondante : la saturatian est homologue.

---

1. Netter et Ribadeau-Dumas. Apparition des agglutinations spécifiques et des agglutinations de famille au cours des affections typhoïdes et paratyphoïdes. (*Société de Biologie*, 25 novembre 1905, p. 502.)

Si, au contraire, l'infection est simple, avec agglutination secondaire, on reconnaîtrait le bacille spécifique infectant à ce fait que seul ce bacille est capable d'abaisser le double pouvoir agglutinatif du sérum, et de produire une saturation totale, tandis que le microbe correspondant à la coag-glutinine n'a d'action que sur celle-ci. Cette épreuve donne de bons résultats pour les sérums expérimentaux (1) ; mais elle est beaucoup moins fidèle pour les sérums humains (2).

La recherche de sensibilisatrices peut encore fournir des renseignements. Les sérums paratyphiques A et B renferment chacun une sensibilisatrice spécifique, qui est fixée à la fois par le bacille correspondant et par le bacille d'Eberth. Au contraire les bacilles paratyphiques ne fixent pas la sensibilisatrice typhique.

En résumé, pour établir le diagnostic étiologique d'une infection biliaire dont on soupçonne la nature paratyphique on suivra la marche suivante :

1° Chercher à isoler le germe infectieux, soit des voies biliaires elles-mêmes, si cela est possible, soit du sang, soit des matières fécales.

2° Si on a réussi à cultiver ce microbe, indépendamment de l'étude de ses propriétés culturales, essayer sur lui l'épreuve de l'agglutination comparativement avec le sérum

1. Jürgens. (*Zeitschrift für Hygiene*, 1903, t. XLIII).

2. Rieux et Sacquépée. Valeur de la saturation dans le diagnostic des agglutinines typhiques et paratyphiques. — Saturation des agglutinines paratyphiques. (*Société de Biologie*, 16 décembre 1905, p. 653 et 655.)

du malade, et avec des sérums expérimentaux ; déterminer le taux-limite de l'agglutination.

3° Etudier les propriétés du sérum du malade sur différents échantillons de bacilles, en ne tenant compte que des agglutinations positives à un taux élevé. Cette dernière méthode sera employée à titre de contrôle, si on a pu cultiver le germe pathogène. Elle permettra même à elle seule, dans le cas contraire, d'établir le diagnostic, réserve faite des cas où le sérum agglutine également le bacille typhique.

Voici quelles sont les recherches qui nous ont amené à établir, chez notre malade de l'observation VII, le diagnostic de cholécystite à bacille paratyphique B, voisin de l'échantillon de Drigalsky et de Schottmüller.

1° *Culture du sang.* — Le sang fut recueilli, après les précautions antiseptiques uselles, par ponction de la veine du pli du coude ; une première fois, le 4 novembre, 10 centimètres cubes de sang furent semés dans 250 centimètres cubes d'eau peptonée sans résultat ; une deuxième tentative fut faite le 8 novembre : 2 centimètres cubes de sang furent répartis dans trois tubes de gélose sucrée profonde, et donnèrent à l'état de pureté de nombreuses colonies d'un bacille dont les propriétés bactériologiques seront étudiées dans la seconde partie de ce travail.

2° *Propriétés du sérum de la malade* agglutinante. — L'action de sérum fut étudiée sur le bacille infectant d'une part, et d'autre part sur divers échantillons de paratyphiques (1), et sur

1. Ces échantillons nous ont été fournis par M. le Dr J. Binot, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, à qui nous adressons tous nos remerciements.

le bacille d'Eberth : l'agglutination était observée microscopiquement.

Bacille	Dilution	Temps	Résultats
Bacille infectant.....	1/1000	1/4 h.	++ pas de bac. libres
Bacille d'Eberth.....	1/20	1/4	o
Par. A.(épid. de Rennes)	1/500	1/2	o
» (Brion).....	»	»	o
Par. B.(épid. de Rennes)	»	»	++
» (Drigalsky)...	»	»	++
	1/2000	»	+ (limite)
» (Schottmuller)	1/500	»	++
	1/2000	»	+ (limite)
Bacille de Gärtner.....	1/500	»	? (bac. immobiles)
Bac. carné Acrtryck....	»	»	o

3° *Action des sérums expérimentaux sur le bacille infectant* (1)

Sérum	Dilution	Temps	Résultats
Paratyph. A. (Brion)...	1/20	1/4 h.	o
Parat. B. (Drigalsky)...	1/5000	1/2	+ (limite)
» (Schottmuller)	1/5000	»	+ (limite)
Bac. de Gärtner.....	1/200	»	+
	1/250	»	Quelques amas commencent à se former : limite.
Bac. carné Acrtryck...	1/50	»	o

Nous n'avons donc pas constaté dans le sérum de la malade l'existence d'agglutinines pour le bacille d'Eberth

1. Ces sérums ont été préparés en injectant à des lapins dans la veine de l'oreille une dose non mortelle de culture ; quand l'animal était rétabli une nouvelle dose plus élevée était injectée ; au bout de 5 à 8 jours, le sang était recueilli par ponction du cœur.

ni pour les paratyphiques A. mais seulement pour le bacille de Gärtner et les paratyphiques B, parmi ceux-ci, c'est sur les échantillons de Drigalsky et de Schottmüller que le sérum s'est montré le plus actif. L'épreuve inverse par les sérums expérimentaux a confirmé ces résultats ; ce sont les sérums des animaux immunisés contre les bacilles de Drigalsky et de Schottmüller qui ont agglutiné notre bacille à la dilution la plus élevée. Les deux méthodes nous ont donc donné des résultats pleinement concordants.

CHAPITRE V

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic et le traitement des infections paratyphiques des voies biliaires ne comportent aucune indication spéciale.

Le pronostic est en général favorable pour le malade. La durée de l'ictère catarrhal ne dépasse pas les délais normaux. Jamais nous n'avons vu l'ictère infectieux évoluer vers l'ictère grave et l'insuffisance hépatique. La cholécystite, suppurée elle-même, n'entraîne pas de complications ; après l'intervention chirurgicale, les bacilles disparaissent rapidement des voies biliaires (obs. IX), et il ne persiste pas de fistule ; le malade de l'observation VII, a même pu guérir spontanément ; après une crise très violente, caractérisée par des phénomènes généraux extrêmement graves, et par la formation d'une tumeur vésiculaire, il semble que vers le quinzième jour, les voies biliaires soient redevenues perméables, et qu'une débâcle ait pu se produire.

Cependant la longue persistance des bacilles dans le vésicule biliaire et dans l'intestin asssombrit un peu le pronostic. Pour eux-mêmes les porteurs de bacilles sont

exposés à des rechutes, ou à des accidents éloignés, tels que la lithiase. Pour les autres ils demeurent un foyer d'infection : nous avons déjà insisté longuement sur ces faits.

Aussi, si le traitement immédiat des accidents ne diffère pas de celui de l'ictère catarrhal, des angiocholites, de la cholécystite en général, importe-t-il du moins, au point de vue prophylactique, de désinfecter les matières fécales avec soin, et de surveiller pendant longtemps les déjections des malades. Des chirurgiens allemands n'ont pas craint d'ouvrir la vésicule et de drainer les voies biliaires, sans qu'aucun symptôme attirât l'attention sur le foie, et uniquement pour mettre fin à l'infection chronique de la bile et de l'intestin.

---

1. Dehler. Zur Behandlung der Typhusbazillenträger. (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1907, nos 16 et 43, p. 779 et 2.134).

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES BACILLES PARATYPHIQUES

Les bacilles paratyphiques font partie du vaste groupe coli-Eberth. Comme tous les microbes de ce groupe, ce sont des bacilles en général courts, plus ou moins mobiles, ne se colorant pas par la méthode de Gram, mais prenant bien les couleurs d'aniline. Ils sont tous ciliés, présentant de deux à six flagelles longs. Ils se développent sans difficulté sur les milieux usuels, et poussent aussi bien à l'abri de l'air qu'en présence d'oxygène. Ils sont pathogènes pour l'homme, et, à des degrés divers, pour la plupart des animaux de laboratoire.

Certaines propriétés culturales permettent de les distinguer du bacille d'Eberth d'une part, du colibacille d'autre part. Contrairement au bacille d'Eberth, et c'est surtout ce caractère qui les fit différencier par les premiers observateurs, ils font fermenter les hydrates de carbone, et en particulier certains sucres (maltose, glucose, lévulose, etc.) et ils réduisent le rouge neutre. Contrairement au colibacille, ils ne font pas fermenter le lactose, ne coagulent pas le lait, mais ils attaquent la dulcite ; enfin ils ne donnent pas la réaction de l'indol.

Depuis les travaux de Brion et Kayser (1902) on en distingue deux types : le *type A*, qui forme un groupe assez homogène, et dont les propriétés se rapprochent du bacille d'Eberth, et le *type B*, groupement plus vaste et plus disparate qui est voisin du colibacille. Nous résumons les caractères respectifs de ces deux types dans le tableau suivant, emprunté en partie à l'excellente revue de M. Sacquépée (1).

Bacille type A	Bacille type B
Culture sur gélatine	
Peu épaisse, transparente, opaline.	Généralement épaisse, visqueuse, opaque et blanche.
Culture au gélose	
Cf. b. typhique.	Cf. b. coli.
Culture sur pomme de terre	
Léger enduit glaireux presque invisible.	Enduit épais d'abord blanc, gris brunâtre sur les vieilles cultures.
Culture en bouillon	
Trouble uniforme, aspect moiré, pas de voile.	Culture abondante, souvent mince voile superficiel, quelquefois odeur fécaloïde.
Artichaut	
Ne verdit pas.	Verdit fortement en deux à trois jours.

1. Sacquépée et Chevrel. Les bacilles paratyphiques. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. V, nos 2 et 3, 30 janv. et 15 fév. 1907).

Bacille type A	Bacille type B
Milieux aux sels de fer ou de plomb	
Noircissent tardivement ou pas du tout.	Noircissent en trois à six jours.
Gélose au nitro-prussiate de soude	
Verdit tardivement ou pas du tout.	Verdit en deux à cinq jours.
Gélose additionnée de rouge neutre	
Décoloration rapide.	Décoloration lente (2 à 4 j.
Gélose à l'orcéine	
Pas de décolo ration.	Décoloration
Action sur le lait	
Le lait n'est pas modifié.	Il s'éclaircit tardivement vers le deuxième septénaire.
Le lait tournesolé est légèrement acidifié.	D'abord légèrement acidifié pendant la première heure, il est alcalinisé du troisième au septième jour.
Petit-lait tournesolé : mêmes modifications que le lait.	D'abord acidifié, puis alcalinisé.

Bacille type A	Bacille type B
Action sur les alcools	
La glycérine, la mannite et la dulcite fermentent peu. L'érythrite n'est pas attaquée.	Ces mêmes alcools fermentent plus fortement, avec dégagement de gaz en milieu anaérobie.

Actions sur les sucres

Les bacilles type A et type B attaquent sensiblement les mêmes sucres ; ceux du type B plus énergiquement.

Aux deux espèces ainsi classiquement admises par tous les auteurs, Zupnik (1) propose d'en ajouter une troisième, intermédiaire aux précédentes, pour les bacilles isolés par Longcope et Cushing, et produisant en présence de certains milieux des réactions particulières. Comme les bacilles du type A, ils fermenteraient à peine la dulcite, l'érythrite, le raffinose ; comme ceux du type B, ils alcaliniseraient le petit-lait après une acidification passagère. Mais il faut remaquer que les caractères différentiels que nous avons indiqués ne sont pas absolus et comportent des degrés et des exceptions ; c'est ainsi que les cultures du type B ordinairement comparables à celles du colibacille, prennent quelquefois l'aspect des cultures d'Eberth, et que la fermentation des hydrates de carbone n'offre d'un type à l'autre qu'une différence assez légère de degré, et peut dépendre dans une certaine mesure, comme nous le verrons, du

(1) Zupnik. Ueber verschieden Arten von Paratyphus und Fleischvergiftungen. (*Zeitschrift f. Hygiene*. T. LXII, 1906, p. 513).

milieu de culture employé. D'ailleurs les divers individus de chaque groupe présentent entre eux quelques différences. Il nous semble donc préférable de pas compliquer la classification, et de nous en tenir à la division en deux types, qui, s'il est des individus quelquefois difficiles à classer, n'en demeure pas moins valable dans la majorité des cas.

La culture sur les milieux vaccinés confirme cette division. Les bacilles type A ne se développent pas dans les milieux vaccinés contre les bacilles paratyphiques (A ou B), contre le bacille d'Eberth ou le colibacille. Les bacilles type B se développent dans les milieux vaccinés contre le bacille typhique ou le paratyphique A, mais poussent mal dans les milieux vaccinés contre le colibacille.

Il est un autre groupe de bactéries avec lequel les bacilles paratyphiques B offrent de nombreuses ressemblances ; et de ce côté la limite est difficile à tracer. Ce sont le bacille de la psittacose, le Bacillus typhi murium de Löffler, le Bacillus enteridis de Gärtner, les bacilles des intoxications carnées, etc... Tous ces microbes font partie de la classe des *Salmonelloses* de Lignières ; ils présentent les mêmes caractères morphologiques et culturaux et les mêmes propriétés biologiques *in vitro* que les bacilles paratyphiques B, au point que nombre d'auteurs les ont récemment identifiés (Trautmann, Fischer). Ils diffèrent surtout par leur origine, ayant été isolés chez des espèces animales très diverses, et dans les affections les plus disparates. Cependant par l'étude des sérums expérimentaux, on a pu établir une division dans ce groupe (de Nobelé, B. Fischer et Trautmann) : le sous-groupe I est formé par les bacilles carnés du type Gærtner ; — le sous-groupe II comprend les

bacilles carnés du type Aertryck, les bacilles du hog-cholera, de la psittacose, du typhus de souris, et les paratyphiques B. On voit combien ces derniers microbes s'éloignent du bacille typhique, et méritent peu leur nom.

CHAPITRE II

ÉTUDE D'UN ÉCHANTILLON PERSONNEL DE BACILLE PARATYPHIQUE

Il nous a paru utile de rappeler quelques notions générales sur la place exacte des bacilles paratyphiques dans la classification bactériologique, sur leurs principales divisions, sur leurs propriétés morphologiques et culturales. Nous nous proposons de faire une application critique de ces notions à l'étude du bacille que nous avons trouvé dans le sang d'une de nos malades (obs. VII). Il s'agit, les expériences d'agglutination nous l'ont déjà montré (1), d'un bacille paratyphique B, voisin de l'échantillon Drigalsky ou Schottmüller. Nous examinerons succcessivement :

1° *Son aspect microscopique.*

2° *Les caractères des cultures sur les milieux usuels.*

3° *Ses propriétés bio-chimiques.*

*
* *

Aspect microscopique

Le microbe que nous avons isolé, est un bacille en forme

1. Cf. 1re partie, chap. IV, p. 64.

de bâtonnet, ordinairement court, quelquefois allongé, doublé ou triplé de longueur dans les cultures jeunes.

Examiné sans coloration, en milieu liquide, il est nettement mobile, mais ses mouvements sont moins rapides que ceux du bacille typhique.

Il se colore également bien par les couleurs d'aniline, mais il se laisse décolorer par la méthode de Gram. Ses extrémités arrondies prennent plus fortement la couleur ; en employant la fuchsine phéniquée diluée on observe facilement cette coloration polaire, et le bacille affecte la forme en navette avec un centre presque incolore. — Nous n'avons jamais pu déceler de capsules, ni de spores.

*
* *

Caractères des cultures sur les milieux usuels

Le bacille pousse très facilement sur tous les milieux usuels, et à + à 37 degrés donne en vingt-quatre heures des cultures abondantes. Il se développe aussi bien à l'abri de l'air qu'en présence d'oxygène. Sa vitalité est grande : nous l'avons retrouvé vivant dans des cultures sur gélose en surface âgées de plus de six mois.

Le *bouillon* se trouble uniformément et présente des ondes soyeuses au bout de vingt-quatre heures ; après quelques jours des flocons se déposent au fond du tube, qui perd son aspect moiré, mais le liquide supérieur ne s'éclaircit pas. Quelquefois, surtout après le passage sur l'animal, il se produit une mince pellicule à la surface du bouillon. Les cultures ne dégagent pas de bulles gazeuses et n'exhalent pas d'odeur.

La *gélatine* n'est pas liquéfiée. Par ensemencement en surface on obtient des colonies demi-transparentes et opalines au début, blanches et opaques au bout de quelques jours, régulièrement arrondies, lisses, sans vallonnements, plus épaisses au centre qu'à le périphérie. Par ensemencement en piqûre les colonies forment une traînée blanche le long du trait de l'aiguille, bien développée sur toute sa hauteur ; elles sont arrondies, punctiformes, bien isolées autour de lui.

Sur *gélose inclinée*, elles sont lisses, étalées, à contour régulier, peu saillantes, transparentes et opalines au bout de vingt-quatre heures, blanc-jaunâtre à centre plus épais au bout de quelques jours.

Sur *pomme de terre* on obtient un enduit blanc-grisâtre, d'aspect un peu glaireux, ne brunissant pas, même sur des cultures très anciennes, à la différence des cultures de colibacille.

Sur *carotte* le microbe pousse mal, sous forme de mince traînée glaireuse presque incolore.

La culture sur *artichaut* nous a donné des résultats particulièrement intéressants. Ce milieu de culture, introduit en bactériologie par M. Roger (1), prend plus ou moins rapidement sous l'influence de certaines bactéries une coloration verte qui devient parfois extrêmement foncée, presque noire. Il permet ainsi de différencier rapidement le colibacille et le bacille d'Eberth ; celui-ci ne donne jamais de coloration, quelle que soit l'ancienneté de la culture ;

1. H. Roger. L'artichaut comme milieu de culture en microbiologie. (*Société de biologie,* 16 juillet 1898, p. 679).

avec le colibacille, le pigment vert apparaît vingt-quatre heures après l'ensemencement, tantôt occupant les fleurs tantôt s'écoulant au fond du tube ; les jours suivants, la coloration envahit toute la tranche et donne à la partie charnue une teinte foncée d'un vert-noirâtre. Nous avons semé comparativement sur artichaut notre bacille et divers échantillons de bacille paratyphique A et B, ainsi que du colibacille et du bacille d'Eberth, et après quarante-huit heures de passage à étuve nous avons obtenu les résultats suivants :

Coli bacille	Coloration vert noirâtre
Bacille typhique	pas de coloration
Bac. parat. A (*épidémie de Rennes*)	id.
id. (*Brion*)	id.
Bac. de *Gärtner*	Coloration verte franche
Bac. parat. B (*épidémie de Rennes*)	Coloration verte intense
id. (*Schottmüller*)	id.
id. (*Drigalsky*)	Color. verte très foncée
id. (*échantillon personnel*)	id.

Les caractères différentiels des cultures d'Eberth et du colibacille se vérifient donc avec la plus grande netteté. Les paratyphiques A se rapprochent du bacille typhique ; les paratyphiques B du colibacille, à des degrés divers. La culture sur artichaut confirme ainsi les résultats obtenus sur d'autres milieux.

Le *lait* n'est pas modifié. Il n'est coagulé ni éclairci. Nous avons constaté seulement une légère acidification au tournesol qui nous est apparue dès le début sur des cul-

tures âgées respectivement de six, sept, huit, neuf, dix et vingt-quatre heures et qui persiste sur les cultures anciennes au bout de huit jours et de trois semaines. Nous n'avons pas pratiqué de cultures sur le *petit-lait* qui n'offre aucun avantage sur le lait.

Le *neutralroth*, à la dose de II à III gouttes de solution aqueuse dans un tube de 10 centimètres cubes de gélose glycosée, est partiellement et lentement réduit ; la partie inférieure du tube prend une teinte jaunâtre au bout de quarante-huit heures.

Son eau peptonée *caféinée* (0 gr. 50 0/0), nous avons obtenu une culture abondante en vingt-quatre heures ; la présence d'*acide arsénieux* (à 1/1000) empêche au contraire le développement du bacille. On sait que ces milieux ont été employés pour le diagnostic du colibacille et du bacille d'Eberth. Roth a montré que l'addition de 0,5 0/0 de caféine aux milieux de culture empêche le développement du colibacille et est sans action sur le bacille d'Eberth ; d'après Thoinot et G. Brouardel, le bacille typhique ne se développe pas dans le bouillon arsenical, tandis que le colibacille y pousse facilement. Notre bacille se rapproche par là du bacille typhique.

*
* *

Propriétés bio-chimiques

Tous les milieux précédents, qui sont de composition complexe et variable, et dans lesquels se produisent des réactions mal définies, peuvent rendre des services pour un diagnostic rapide ; mais il ne sauraient donner que

des résultats grossiers. Pour arriver à une détermination plus exacte d'une bactérie, et à la connaissance précise de ses propriétés, il est de toute nécessité d'en faire l'étude suivant une méthode chimique rigoureuse.

L'importance de cette étude des fonctions bio-chimiques des microbes pour la détermination de l'espèce n'est plus à démontrer. Elle est particulièrement évidente lorsqu'il s'agit d'individus appartenant à un groupe encore un peu confus comme celui des paratyphiques B. Les qualités fermentatives d'un microbe sont moins sujettes à variations que sa forme, sa mobilité ou sa virulence. « Il faudrait, dit Duclaux, dans la description des bactéries,... donner une large part à l'action chimique des microbes : fermentation des hydrates de carbone ou des alcools poly-atomiques, formation d'indol, réduction des nitrates, production de diastases diverses, etc. Alors seulement, en possession de ces données, arrivera-t-on à établir une classification naturelle des bactéries, basée sur leurs propriétés biologiques » (1). Mais il est indipensable d'employer la technique la plus rigoureuse, pour se mettre à l'abri des causes d'erreur et obtenir des résultats comparables. M. Grimbert (2), dans de savants travaux, a montré tout le parti que l'on peut tirer de cette étude, et en a établi les

1. Duclaux. (*Traité de microbiologie*).

2. Grimbert. Diagnostic des bactéries par leurs fonctions bio-chimiques. (*Archives de parasitologie*, 1903, t. VII, p. 237). — Action du colibacille et du bacille d'Eberth sur les nitrates. » *Société de Biologie*, 1898, p. 385, 657, 1134 et 1135, et *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 12 décembre 1898). — Action du colibacille sur le saccharose et la glycérine. (*Société de Biologie*, 1896, p. 694).

règles. Déjà, M. Pottevin (1) a dressé le bilan de la fermentation de certains sucres par divers bacilles du groupe des Salmonelloses.

Technique générale

Les propriétés fermentatives d'un microbe sont très variables suivant les conditions où on les observe ; elles dépendent de l'âge et de l'origine de la semence d'une part, de la composition du milieu dans lequel elle est semée d'autre part.

Le *choix du milieu* de culture en particulier est de la plus grande importance. Pour la production de l'indol, par exemple, il faut éliminer tout autre aliment azoté que la peptone, et rejeter le bouillon de viande parce que le microbe, ayant plusieurs sources d'azote à sa disposition, ne s'attaque pas de suite aux peptones, les seules substances albuminoïdes dont la destruction donne le terme indol ; il faut éviter de même tout aliment hydro-carboné, parce que le microbe, trouvant en lui du carbone sous une forme qui lui convient, ménage son attaque de la peptone (2).

Ces précautions sont plus nécessaires encore lorsqu'il s'agit de la fermentation de substances hydrocarbonées. Nous n'insisterons pas sur l'hydrate de carbone lui-même dont la pureté devra toujours être vérifiée. Nous nous occupe-

---

1. Pottevin. Contribution à la bactériologie des gastro-entérites infectieuses. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juillet 1905, p. 426).

2. Péré. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, t. VII, p. 519).

rons surtout des causes d'erreur tenant au milieu de culture. D'une manière générale, pour éviter de masquer la réaction que l'on étudie, il convient d'employer les milieux nutritifs les plus simples, et autant que possible ceux dont la composition est chimiquement définie. L'attaque du milieu sucré, se traduisant toujours par une production d'acide, il s'agit de constater si le milieu s'est acidifié, puis de mesurer cette acidification. Cette opération, très simple en apparence, peut comporter de nombreuses erreurs, comme le montrent les résultats contradictoires obtenus par les auteurs.

Nous écarterons tout d'abord les milieux complexes à base de gélatine, de gélose, de nutrose ou caséine sodique (milieu de Barsiekow), qui, s'ils donnent des indications qualitatives faciles à constater, ne permettent pas un dosage, et sont tout à fait insuffisants dans les cas délicats, à cause de l'inconstance de leur composition, et à cause des réactions mal connues auxquelles ils donnent lieu sous l'influence du développement des microbes, réactions qui entravent le virage. Nous avons vu plusieurs fois la teinture de tournesol, non seulement changer de couleur, mais se décolorer complètement, probablement par suite de la formation d'aldéhydes. Il en est de même du bouillon de viande qui contient une notable quantité de sucre ; on peut, il est vrai, le désucrer en y faisant végéter du colibacille pendant douze heures ; mais c'est là introduire, dans une manipulation chimique, un élément biologique dont l'influence complète reste inconnue, non seulement sur le milieu, mais sur le germe qu'on y sémera.

Les solutions aqueuses de peptone constituent déjà un

milieu plus simple. Encore faut-il vérifier la peptone employée ; certaines peptones amylacées du commerce, riches en matière sucrée et pauvres en substances albuminoïdes, ne nous donnaient qu'à peine la réaction du Biuret, et par contre réduisaient fortement la liqueur de Fehling. Cependant ces solutions suffisent dans la plupart des cas, et fournissent un bon aliment aux microbes.

Il n'en est pas toujours ainsi des solutions purement minérales, dans lesquelles l'azote n'entre que sous forme de sel ammoniacal, et qui constitueraient à d'autres égards le milieu le plus parfait pour les recherches délicates. Les formules en sont nombreuses. Nous en avons fait l'essai, et nous avons constaté que notre bacille s'y développait entement, et que son action était moins énergique que dans la solution de peptone.

La *neutralisation* du milieu exige également certaines précautions. Elle ne doit pas être faite avec la lessive de soude, sous l'influence de laquelle certains sucres peu stables, tels que le galactose, le glucose, le lévulose, seraient décomposés à la stérilisation à l'autoclave, ce qu'il est facile de reconnaître à la teinte brune que prend le milieu. On se servira du carbonate de chaux lavé et exempt de carbonate de soude. Ce sel offre l'avantage de neutraliser exactement le milieu nutritif ; il importe en effet, pour obtenir des résultats comparables, de n'employer que des solutions exactement neutres, et non pas légèrement, c'est-à-dire plus ou moins, alcalines.

Enfin la *stérilisation* sera faite aussitôt après la neutralisation du milieu, pour éviter son acidification ultérieure. Pour certaines solutions sucrées (glucose, galactose, lévu-

lose) elle sera réalisée par filtration à la bougie, ou par tyndallisation ; c'est cette dernière méthode que nous avons employée.

Il va sans dire que pour chaque expérience des *ballons témoins* sont préparés et placés à l'étuve exactement comme le ballon ensemencé.

Nous avons employé soit le milieu minéral recommandé par Grimbert :

Phosphate d'ammoniaque.....	1 gr.
Sulfate d'ammoniaque	1 gr.
Eau distillée.....	1000 cc.

soit une solution de peptone préparée de la façon suivante :

Faire dissoudre 5 grammes de peptone dans 1 litre d'eau distillée ; porter à l'ébullition ; ajouter en petite quantité du carbonate de chaux pur, maintenir l'ébullition pendant cinq minutes et filtrer ; vérifier la neutralité du milieu.

Nous avons fait avec ce milieu des solutions des substances étudiées à une concentration variant de 2 à 5 0/0.

Le bacille que nous y semions était toujours un échantillon virulent provenant d'un passage sur l'animal.

Action sur les sels minéraux

Le *nitrates alcalins* sont réduits en nitrites. Des ballons d'eau peptonée et de bouillon additionnés de 1 0/0 de nitrate de potasse, et examinés trois jours après l'ensemen-

cement nous ont donné en présence du réactif de Griess (1) une coloration rouge vif, caractéristique de la présence des nitrites. Nous n'avons pas observé de dégagement gazeux.

La gélose additionnée 1 0/0 de *nitro-prussiate de soude*, ensemencée en piqûre prend, au bout de quarante-huit heures, une teinte verte dans les deux tiers inférieurs du tube. On sait que ce milieu est verdi par le colibacille, et non par le bacille d'Eberth ou les paratyphiques A.

Les milieux aux *sels de plomb et de fer* commencent au bout de quarante-huit heures à prendre une teinte noirâtre. Nous avons fait des encemencements en piqûre sur gélatine additionnée de II gouttes d'une solution au 1/10 de tartrate double de fer et de potasse, et sur gélose contenant des traces d'acétate de plomb ; pour ce dernier sel, il faut que la gélose présente à peine une léger louche. La coloration noirâtre apparaît dans le fond des tubes ; elle fait défaut à la surface. Elle se produit également avec le bacille d'Eberth, et non avec le colibacille. La réduction des sels de plomb ou de fer est d'ailleurs peu marquée,

---

1. Ce réactif est composé de la façon suivante :

Solution A

Chlorhydrate de naphtylamine.....	0 gr. 20
Acide chlorhydrique.....	1 cmc.
Eau distillée.....	100 cmc.

Solution B

Acide sulfanilique.....	1 gr.
Eau distillée.....	100 cmc.

On ajoute à la culture 1 centimètre cube de chaque solution et on agite.

alors qu'avec 1 goutte d'une solution au 1/4000 de sulfydrate d'ammoniaque on obtient, dans des tubes témoins, un noircissement intense. C'est une réaction que nous considérons comme de peu de sensibilité et de peu de valeur.

Action sur les alcools

Nous avons étudié les alcools mono et poly-atomiques. Les cultures ont été faites dans 30 centimètres cubes d'eau peptonée additionnée de 1 à 5 0/0 d'alcool, et examinées, au bout de dix jours. La plupart des alcools ont été attaqués. Nous avons observé soit la formation de produits aromatiques, soit la production d'aldéhydes, caractérisés par la recoloration de la fuchsine décolorée (1) ou la réduction de la liqueur de Fehling, soit l'acidification du milieu.

Pour la recherche et le dosage de l'acidité, nous avons employé comme réactif indicateur la teinture de tournesol ; nous avons évité de l'ajouter avant l'ensemencement, parce que le développement de la culture la décolore souvent ; pour le dosage nous nous sommes servi comme élément de comparaison du milieu témoin additionné lui-même d'une quantité égale de tournesol.

Alcool méthylique (H. CH^2OH) : solution à 1 0/0. — La culture est bien développée. Elle est légèrement acide

---

1. Nous avons préparé ce réactif en faisant passer dans une solution aqueuse saturée de fuchsine un courant d'anhydride sulfureux obtenu par l'action de l'acide sulfurique sur l'hyposulfite de soude ; la solution était ensuite portée à l'ébullition pour éliminer l'excès d'anhydride sulfureux ; la sensibilité du réactif était éprouvée au moyen d'une solution titrée d'aldéhyde formique.

au tournesol et décolore la teinture de tournesol ; elle répand une odeur aromatique. Agitée avec une quantité égale de culture, la fuchsine décolorée est fortement et rapidement recolorée, preuve de la formation d'aldéhydes. Pour recueillir les produits aromatiques, nous avons distillé la culture, et obtenu un demi-centimètre cube environ d'un liquide clair qui dégageait une odeur agréable rappelant celles de l'accacia ou de la fleur d'oranger, et due probablement à des éthers aromatiques · le produit de distillation recolorait également la fuchsine décolorée.

Alcool éthylique ($CH^3.CH^2.OH$) : solution à 1 0/0. — Les résultats sont analogues à ceux obtenus avec l'alcool méthylique. Culture bien développée, légèrement acide au tournesol, recolorant la fuchsine décolorée. A la distillation, liquide clair dégageant une odeur aromatique un peu différente de celle de la culture sur alcool méthylique. En résumé, acidification, formation d'aldéhydes, et probablement d'éthers aromatiques qui passent à la distillation.

Alcool amylique ($(CH^3)^2.CH.CH^2OH$). — L'addition de 1 0/0 de cet alcool au milieu de culture a complètement empêché le développement du bacille.

Les trois alcools précédents sont mono-atomiques.

Le *glycol* est un alcool diatomique ayant pour formule :

$$\begin{matrix} CH^2.OH \\ | \\ CH^2.OH \end{matrix}$$

Nous en avons fait une solution à 1 0/0. La culture s'est bien développée. L'acidification est un peu plus franche que pour les alcools précédents. Pas de formation d'aldéhydes. La distillation simple ou dans un courant de vapeur ne donne aucun produit aromatique.

Glycérine. — C'est un alcool tri-atomique :

$$\begin{array}{l} CH^2.\ OH \\ | \\ CH.\ OH \\ | \\ CH^2.\ OH \end{array}$$

En solution à 1, 2, 3, 4 et 5 0/0 nous avons obtenu des cultures luxuriantes avec voile pelliculaire. La fuchsine décolorée est fortement recolorée. Le milieu est franchement acide au tournesol qui est décoloré ; il n'est pas acide à l'hélianthine, ni au diamido-benzol, réactifs des acides minéraux ; par le réactif d'Uffelmann (1), et celui de Berg (2), qui donnent une réaction positive très nette, on reconnaît la présence d'acides-alcools, probablement d'acide lactique.

Le dosage de l'acidité, délicat à cause de la décoloration du tournesol, a été fait au moyen d'une solution de soude décinormale ; il nous a donné les résultats suivants pour des cultures de dix jours, l'acidité étant exprimée par les

---

1. Réactif d'Uffelmann :

Perchlorure de fer officinal.....	II gouttes
Eau phéniquée à 4 p. 1000....	100 cmc.

Cette solution violet améthyste vire au jaune quand on l'additionne de traces d'acide lactique. L'acide acétique et l'acide chlorhydrique la décolorent seulement.

2. Réactif de Berg :

Perchlorure de fer officinal.....	II gouttes
Acide chlorhydrique.....	II gouttes
Eau distillée.....	100 cmc.

Cette solution incolore vire au jaune sous l'influence de l'acide lactique et n'est influencée ni par l'acide chlorhydrique, ni par l'acide acétique.

poids de soude nécessaire pour neutraliser 1000 grammes du liquide :

Solution à :	Acidité
3 o/o	o gr. 64
4 o/o	o 456
5 o/o	o 40

Erythrite. — L'érythrite est un alcool tétratomique ayant pour formule $CH^2OH.(CHOH)^2.CH^2OH$.

En solution à 5 0/0 elle n'a subi aucune attaque.

La *mannite* et la *dulcite* sont des alcools hexatomiques, deux fois primaires et quatre fois secondaires, qui ont pour formule $CH^2OH.(CHOH)^4.CH^2OH$. Ces alcools sont fortement attaqués par notre bacille et leur fermentation est tout à fait comparable à celle de la glycérine : culture bien développée ; formation d'aldéhydes ; réaction franchement acide au tournesol, mais pas à l'hélianthine ni au diamido-benzol ; réaction des acides-alcools très nette.

Le dosage de l'acidité nous a donné les résultats suivants :

Mannite à 5 o/o	o gr. 64
Dulcite à 2 o/o.	o 56

Le tableau qui suit résume l'action de notre bacille sur les alcools. Les alcools mono-atomiques, sauf l'alcool amylique qui empêche le développement de la culture, sont légèrement acidifiés, et ils donnent des produits aromatiques volatils. Parmi les alcools, poly-atomiques, seule l'érythrite n'est pas attaquée.

Tableau I

Alcools	Acidité (1)	Production d'aldéhydes	Formation de produits aromat.
Alc. méthylique	traces	+	+
Alc. éthylique	traces	+	+
Alc. amylique	pas de culture		
Glycol	+	o	o
Glycérine	o gr. 64	+	o
Erythrite	o	o	o
Mannite	o gr. 64	+	o
Dulcite	o gr. 56	+	

Action sur les sucres et les glucosides

Nous rapellerons d'abord brièvement la classification chimique des sucres, car c'est l'ordre de cette classification que nous avons suivi pour les étudier. On distingue :

1° Les *sucres proprement dits ;* ce sont des corps possédant une double fonction chimique : d'une part, ils sont alcools, d'autre part, ils sont aldéhydes ou cétones ; aussi les divise-t-on en aldoses et cétoses ; on les classe d'après le nombre de leurs fonctions.

2° Les *sucres hydrolysables ;* ceux-ci résultent de l'union, avec élimination d'eau, de deux ou plusieurs molécules de sucres aldéhydiques en cétoniques, qu'ils peuvent régénérer par hydrolyse, sous l'influence des acides étendus et quelquefois de certains ferments microbiens.

3° Les *glucosides ;* composés plus complexes, ordinairement d'origine végétale, résultant de l'union d'une ou

1. L'acidité est exprimée par le poids de soude nécessaire pour ramener à la neutralité 1 litre de culture ; il en est de même dans les tableaux suivants.

plusieurs molécules de sucre, avec un alcool, un aldéhyde ou un acide.

4° Enfin les *polyglucosides ;* corps de composition mal connue, mais que l'on peut envisager comme dérivant des sucres par condensation et élimination d'eau ; sous certaines influences ils peuvent régénérer le sucre.

De tous ces corps nous avons fait, pour y semer notre bacille, des solutions à 2 0/0 soit en milieu minéral, soit en eau peptonée. Les premières ont été examinées au bout de quinze jours ; les secondes après huit jours de passage à l'étuve.

§ 1. — Les *sucres proprement dits* sont les plus facilement attaquables par les microbes ; ce sont aussi les plus altérables ; il ne faut les stériliser que par filtration ou par chauffage discontinu à basse température. Nous avons étudié :

Deux pentoses :

L'arabinose et le xylose qui sont 4 fois alcool et 1 fois aldéhyde et ont pour formule $CH^2OH.(CHOH)^3.CHO$.

Trois hexoses : le glycose ($CH^2OH.(CHOH)^4.CHO$) qui est 5 fois alcool et 1 fois aldéhyde, le lévulose et le galactose qui sont 2 fois alcool primaire, 3 fois alcool secondaire et 1 fois cétone.

Tous les ballons de culture nous ont donné une réaction acide, comme le montre le tableau suivant :

Tableau II

Sucres	Acidité en milieu minéral	Acidité en eau peptonée
Arabinose	0 gr. 40	
Xylose	0 32	
Glucose	0 24	0 gr. 48
Galactose		0 40
Lévulose		0 48

Les cultures sur gélose glycosée profonde donnent un léger dégagement de gaz. Cependant l'acidification est faible, surtout pour des cultures qui sont demeurées de huit à quinze jours à l'étuve et ont abondamment poussé.

Nous avons cherché si l'attaque des sucres pouvait être mise en évidence par l'examen polarimétrique. Les ballons de culture en eau peptonée et les ballons témoins correspondants, qui avaient été stérilisés de même façon et étaient restés le même temps à l'étuve, capuchonnés pour éviter les erreurs dues à l'inégalité de l'évaporation, ont été déféqués par le réactif de Patein (1), et additionnés d'eau distillée de manière à obtenir une dilution totale à 9/10. Dans ces conditions nous avons fait l'examen,

1. Réactif de Patein : à 160 centimètres cubes d'acide azotique ajouter peu à peu 220 grammes d'oxyde rouge de mercure ; ajouter 160 centimètres cubes d'eau distillée ; faire bouillir ; après refroidissement ; verser 40 centimètres cubes de lessive de soude, compléter à 1 litre avec de l'eau distillée et filtrée.

Les réactifs à l'acétate de plomb sont insuffisants pour déféquer les solutions de peptone. — Cf. Patein. (*Société de Biologie*, 1902, p. 1325.)

dans des tubes de 20 centimètres au polarimètre Laurent, et nous n'avons pu constater aucune différence entre le témoin et la culture.

L'attaque des sucres est sans doute minime, comme pouvait le faire prévoir le faible degré d'acidification du

	Témoin	Culture
Arabinose.....	$\alpha = (+)\ 1°31'$	$\alpha = (+)\ 1°31$
Glycose.....	$= (+)\ 1°28'$	$= (+)\ 1°28'$
Galactose.....	$= (+)\ 2°12'$	$= (+)\ 2°12'$
Lévulose.....	$= (-)\ 2°50'$	$= (-)\ 2°50'$

milieu. Le polarimètre est-il trop peu sensible pour la déceler ? Ou bien l'acidification se produit-elle, non pas aux dépens du sucre, mais aux dépens du milieu, de la peptone par exemple, le sucre n'exerçant en ce cas qu'une action de présence qui favoriserait le développement du bacille et la formation de ferments acidifiants ? C'est là une question que nous ne pouvons trancher, et qui exige de nouvelles recherches actuellement en cours.

§ 2. — Parmi les *sucres hydrolysables*, le saccharose, susceptible de régénérer une molécule de glycose et une de lévulose, n'est ni acidifié, ni dédoublé. Il en est de même du lactose formé de une molécule de glycose, et une de galactose.

Le maltose, dédoublable en deux molécules de glycose, est acidifié, et à l'examen polarimétrique nous avons constaté une légère diminution du pouvoir rotatoire :

α (témoin) $= (+)\ 4°30'$ α (culture) $= (+)\ 4°4'$.

Le raffinose (glycose + lévulose + galactose) n'est pas modifié.

Tableau III

Sucres	Acidité	
	en milieu minéral	en eau peptonée
Saccharose	0	
Lactose	0	
Maltose	0 gr. 32	0 gr. 48
Raffinose	0	

§ 3. — La culture sur différents *glucosides* ne nous a donné de résultat positif que pour l'arbutine ; celle-ci, décomposable en glycose et hydroquinone, est très faiblement acidifiée (0 gr. 16 de soude pour 1000), mais n'est pas dédoublée (pas de réduction de la liqueur de Fehling). La salicine (glucose + saligénine), la phloridzine (glucose + phloré-tine), l'amygdaline (glucose + acide cyanhydrique + aldéhyde benzoïque) ne subissent aucune attaque.

§ 4. — Les *polyglucosides*, au contraire, sont légèrement acidifiés. L'emplois d'amidon présente en outre des modifications physiques : il est fludifié, devient transparent et plus homogène. Il ne s'y forme pas de sucre réducteur mais seulement des traces de dextrine reconnaissables à la coloration rose, et non bleu franc, que prend la culture par addition d'eau iodée.

Tableau IV

Glucosides et polyglucosides	Acidité (milieu minéral)
Salicine	
Arbutine	0 gr. 20
Phloridzine	
Amygdaline	
Dextrine	0 32
Glycogène	0 0, 10
Amidon	indosable

Action sur les composés ammoniacaux

Les composés ammoniacaux (*urée*, *asparagine*) ne sont pas altérés. L'essai sur l'urée a été fait au moyen d'une culture de douze jours en eau peptonée additionnée de 5 0/0 d'urée, ce corps ayant été stérilisé par chauffage discontinu à + 90 degrés à sec pour éviter sa décomposition. Le milieu avait conservé son alcalinité normale. La formation de carbonate d'ammoniaque aux dépens de l'urée a été recherchée par l'addition de lessive de soude qui aurait décomposé le carbonate d'ammoniaque avec dégagement de gaz ammoniac à chaud, et par l'addition d'acide sulfurique qui aurait donné lieu à la production de bulles d'acide carbonique. Les recherches sont restées négatives.

Action sur les corps de la série cyclique

La *peptone* ne donne pas la réaction de l'indol. Cette réaction très importante, pour le diagnostic bactériologique, et en particulier pour la différenciation du colibacille et du bacille d'Eberth, exige certaines précautions pour être démonstrative, comme nous l'avons montré dans un travail précédent (1).

On a cherché à perfectionner les méhodes qui permettent de déceler l'indol, soit en recueillant la matière colorante par un dissolvant non miscible à l'eau (alcool

1. M. Nonnotte et R. Demanche. Sur la recherche de l'indol dans les cultures microbiennes. (*Société de Biologie*, 21 mars 1908, p. 494.)

amylique), soit en extrayant l'indol par l'alcool-éther et en traitant le résidu sec suivant la méthode habituelle (Nencki). Mais ces procédés, outre qu'ils sont délicats, ne donnent de résultats que sur des cultures âgées d'au moins vingt-quatre à quarante-huit heures ; ils sont d'ailleurs inconstants au point que plusieurs auteurs ont pu mettre en doute la valeur de la réaction pour le diagnostic du colibacille (1). On a déjà insisté sur l'importance de la qualité de la peptone employée (2), les peptones pancréatiques seules étant susceptibles de donner la réaction de l'indol ; nous nous sommes servi de peptone Byla pour cultures. D'autre part nous avons remarqué que, pour une même solution de peptone, la réaction était beaucoup plus sensible lorsqu'on opérait à chaud, et nous avons modifié de la façon suivante la technique habituelle : *A une culture de 20 centimètres cubes d'eau peptonée, additionnée de 5 0/00 de chlorure de sodium et neutralisée, ajouter 1 centimètre cube d'une solution à 1 0/00 de nitrite de potasse et X gouttes d'acide sulfurique concentré, puis porter à l'ébullition la partie supérieure du tube de culture.* Si la culture contient de l'indol, le liquide s'éclaircit et la coloration rose apparaît avec la plus grande netteté dans la partie chauffée sous forme d'anneau coloré qui tranche avec la partie inférieure du tube, incolore ou faiblement colorée.

En employant des cultures de plus en plus âgées on ob-

---

1. Rodet et G. Roux. (Communication à l'Académie de Médecine, 20 octobre 1891.)

2. Péré. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, t. VII, p. 512.)

tient une gamme continue de couleurs depuis le rose saumoné jusqu'au rouge vineux intense. Grâce à cette modification qui rend la réaction extrêmement sensible nous avons pu déceler la présence d'indol dans des cultures de colibacille âgées de *quatre heures* seulement au lieu de vingt-quatre heures, délai minimum annoncé par les auteurs ; nous avons pu, d'autre part, par comparaison avec une solution titrée, établir une méthode de dosage colorimétrique de l'indol (1). Nous avons constaté ainsi que l'indol pouvait être reconnu à la dilution extrême de 1/4.000 000. Or même par ce procédé nous n'avons jamais observé la formation de la moindre trace d'indol dans les cultures de notre bacille, même âgées de huit jours, pas plus que dans celles du bacille d'Eberth, ni d'aucun paratyphique, alors que ce corps apparaissait au bout de quatre heures dans celles du colibacille, comme le montre le tableau suivant :

Bacille	Age de la culture								
	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	10 h.	24 h	8 j.
Parat. B (personnel)	—	—	—	—	—	—	—	—	±
Paratyph. A et B...	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bacille de Gärtner.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bacille d'Eberth...	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Colibac. à chaud.	—	—	—	±	+	+	+	+	+
Colibac. à froid..	—	—	—	—	—	—	±	+	+

Les autres substances albuminoïdes ne sont pas alla-

1. M. Nonnotte et R. Demanche. Dosage de l'indol dans les cultures microbiennes. (*Société de Biologie*. 11 avril 1908, p. 658.)

quées. La *caséine* n'est pas peptonifiée : nous avons vu que le lait n'est ni coagulé, ni éclairci. De petits cubes *d'albumine d'œuf* coagulée, stérilisés dans l'eau distillée conservent plusieurs jours après l'ensemencement la vivacité de leurs arêtes.

En résumé le bacille que nous avons étudié présente les caractères généraux du paratyphique B. Au point de vue bio-chimique c'est un microbe peu actif. Il réduit les nitrates, attaque les alcools, mono et poly-atomiques, acidifie légèrement les milieux sucrés (sucres proprement dits), ne dédouble pas les sucres hydrolysables, reste sans action sur la plupart des glucosides, et agit faiblement sur les polyglucosides; il laisse intacts les composés ammoniacaux et les corps de la série cyclique.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ACTION PATHOGÈNE DES BACILLES PARATYPHIQUES SUR LE FOIE

Le bacille que nous avons isolé s'est montré pathogène pour les animaux, notamment pour le cobaye et pour le lapin.

Expérience I. — Injection, dans la veine de l'oreille d'un lapin, de 5 centimètres cubes de culture en bouillon âgée de vingt-quatre heures. Mort en trente heures. Pas de lésions macroscopiques appréciables.

Expérience II. — Cobaye de 585 grammes. Injection dans le péritoine de 1 centimètre cube de culture en bouillon de vingt-quatre heures. Mort en douze heures. On obtient, en semant le sang du cœur, des colonies du bacille inoculé.

Expérience XVIII. — Cobaye. Injection dans le péritoine de 1/4 de centimètre cube de culture en bouillon de vingt-quatre heures provenant du sang du cobaye précédent. Mort en vingt-quatre heures.

Il nous a paru intéressant d'étudier plus spécialement l'action pathogène de ce microbe et d'autres bacilles paratyphiques sur le foie des animaux, et de chercher à produire des infections biliaires expérimentales.

Nous avons pratiqué nos expériences sur le lapin. Quinze animaux ont servi à nos recherches : trois d'entre eux ont été inoculés par le canal cholédoque ; quatre par un rameau intestinal de la veine porte ; les huit autres par une veine périphérique. Les microbes inoculés ont été : notre échantillon personnel de bacille paratyphique B, deux autres échantillons du même groupe B (échant. *Drigalsky* et échant. *Schottmüller*), un paratyphique A (*Brion*), le bacille de *Gärtner* et le bacille carné d'*Aertryck*.

I. — Inoculation par le canal cholédoque

C'est le procédé qui a été le plus employé par les auteurs pour reproduire expérimentalement les angiocholécystites. On sait qu'il suffit d'une simple ligature du cholédoque au niveau de la zone habitée de ce canal pour déterminer l'ascension des germes, et des lésions profondes de l'appareil biliaire. Il importe donc, si l'on veut étudier l'action propre d'un bacille déterminé, de ne pas lier ce canal, de ne pas modifier le cours de la bile, et d'éviter la contamination par les microbes de l'intestin et de la première portion du cholédoque. Nous nous sommes servi du procédé indiqué par M. Roger (1) : après laparotomie médiane, on cherche et on attire la première portion du duodénum ; on reconnaît l'ampoule de Vater, et on enfonce l'aiguille tout près de cette ampoule, dans la paroi duodénale, mais sans

1. Roger. Note sur un procédé d'injection dans les voies biliaires. (*Société de Biologie*, 21 février 1891).

la perforer et en cheminant sous la séreuse ; on remonte ainsi jusqu'au-dessus de la portion inférieure du cholédoque, dans lequel on pénètre seulement alors.

Le bacille injecté dans cette série d'expériences était notre échantillon personnel de paratyphique B.

Expérience III. — Injection de 1 centimètre cube de culture en eau peptonée de vingt-quatre heures. Mort le cinquième jour. Foie congestionné. Vésicule biliaire remplie d'un pus épais et partiellement concrété. Pas de péritonite.

Les cultures faites avec le sang du cœur restent stériles. Les cultures faites avec le pus de la vésicule donnent un développement abondant du bacille injecté.

A l'examen microscopique, le contenu de la vésicule est formé par une masse granuleuse dans laquelle on trouve de nombreux microbes, des globules blancs et des cellules épithéliales desquamées. L'épithélium de la muqueuse cystique est presque partout détruit ; là où il persiste, les cellules ont pris le type cubique. Le derme est épaissi et infiltré de cellules rondes. La couche musculaire est dissociée par ces cellules rondes, et se colore à peine. La séreuse est épaissie.

Dans le parenchyme hépatique (voir pl. I, fig. 3) on constate, au voisinage de plusieurs canalicules biliaires, de petits abcès péri-angiocholitiques entourés d'une zone de cellules hépatiques nécrosées, et attenant à la paroi du canalicule biliaire. La couche celluleuse de cette paroi est infiltrée de cellules rondes ; l'épithélium n'est pas desquamé, mais les cellules sont tuméfiées et ont perdu la netteté de leurs limites ; la cavité du canalicule est remplie par un coagulum granuleux. A distance de ces abcès, les travées hépatiques ont conservé leur disposition radiée ; mais

elles sont écartées les unes des autres par la dilatation des capillaires intra-lobulaires.

En résumé : *cholécystite et angiocholite avec abcès péri-angiocholitiques.*

Expérience IV. — Lapin de 1.900 grammes. Injection de 1/2 centimètre cube. Mort le troisième jour. Cholécystite suppurée.

Au microscope, le parenchyme hépatique a perdu son ordonnance normale; les travées affectent une disposition réticulaire ; les capillaires sont dilatés, et il y a une légère infiltration leucocytaire diffuse.

On retrouve autour des espaces portes de petits abcès péri-angiocholitiques, moins nombreux que dans l'expérience précédente. Le foie est semé de foyers de nécrose envahis par les globules blancs, et de petits nodules d'hépatite parenchymateuse situés en plein lobule, de préférence au voisinage des espaces portes, et formés de cellules polyédriques fortement colorées, tassées concentriquement.

Expérience V. — Lapin de 2.300 grammes. Injection de 1/4 de centimètre cube. Mort le troisième jour. Vésicule biliaire peu augmentée de volume, mais opaque, blanche, pleine de pus, avec un rétrécissement à la partie moyenne.

Au microscope, on constate encore de l'infiltration embryonnaire de certains espaces portes, mais sans lésion de l'épithélium canaliculaire, et de petits îlots de dégénérescence graisseuse dans les lobules. En outre la couche conjonctive des canalicules biliaires présente quelquefois un épaississement considérable avec formation de tissu de sclérose.

II. — Inoculation par une veine intestinale

Ce procédé offre l'avantage de porter la culture directement dans le foie en éliminant l'action défensive du réseau pulmonaire, et sans léser les voies biliaires. Il permet donc à la fois de mieux connaître l'influence du bacille injecté sur le foie, et, par comparaison avec les injections dans les veines périphériques, d'étudier l'action de défense exercée par le foie contre le bacille. La pratique en est des plus faciles ; après laparotomie médiane, il suffit d'attirer une anse de l'intestin grêle, et d'enfoncer l'aiguille avec précaution dans une des veines mésentériques, qui sont très apparentes ; puis on place une pince au point piqué et on laisse une ligature aseptique sur le vaisseau.

Les quatre inoculations de cette série ont été faites avec notre échantillon personnel de bacille paratyphique.

Expérience VI. — Injection de 1 centimètre cube de culture. Mort en quarante-six heures. Pas de lésions macroscopiques appréciables. Pas de péritonite.

Nous retrouvons le bacille injecté sur des frottis de sang, de bile et de rate. La culture de la bile et celle du sang du cœur en donnent d'abondantes colonies, et nous avons vérifié qu'il était agglutiné au 1/500 par le sérum de la malade chez laquelle il avait était isolé.

Au microscope. — Dégénérescence granulo-graisseuse diffuse des cellules hépatiques, sans autre lésion localisée. Légère endophlébite portale.

Expérience VII. — Lapin de 1.800 grammes. Injection de 1/2 centimètre cube de culture. Mort le quatrième jour. Foie

tuméfié portant l'empreinte des côtes, et semé sur sa face convexe de nombreux placards blanc jaunâtre.

La vésicule biliaire (voir pl. I, fig. 1) est blanche, volumineuse, gonflée et saillante ; elle est remplie de pus. Des fausses membranes tapissent la face inférieure du foie. Le reste du péritoine est indemne ; il n'y a aucune lésion au point où l'inoculation a été pratiquée.

Examen microscopique du foie. — Angiocholite canaliculaire légère, caractérisée par la tuméfaction de l'épithélium, et l'infiltration de la tuniqne conjonctive par des cellules rondes, qui forment par places de petits nodules. Pas de phlébite portale. (Voir pl. I, fig 2.)

Nous pouvons admettre que les bacilles injectés dans la veine porte sont passés dans les canaux biliaires sans y produire de lésions profondes, et se sont développés dans la vésicule, où ils ont provoqué une abondante suppuration.

Expérience VIII. — Injection de 1/4 de centimètre cube. Mort le quatrième jour. Pas de cholécystite. La surface du foie, et, à la coupe, la surface de section sont semées de nombreux points blanchâtres de la dimension d'une tête d'épingle.

Au microscope (voir pl. II, fig. 1) on constate que ces taches répondent à des foyers de nécrose, qui occupent le centre des lobules, où ils sont réunis parfois en plaques plus ou moins étendues ; ils sont formés par des cellules hépatiques dégénérées, ne prenant qu'à peine la couleur et quelques phagocytes. Les canalicules biliaires sont atteints de péri-angiocholite avec épaississement de leur tunique conjonctive et infiltration de cellules rondes.

Expérience IX. — Lapin de 1.800 grammes. Injection de 1/8 de centimètre cube. Mort le quinzième jour. A l'autopsie, on

trouve un abcès périnéphritique, bosselé, à la partie antéro-interne du pôle inférieur du rein droit. Un autre abcès plus petit fait saillie à la partie moyenne du bord convexe du même rein et pénètre dans la substance corticale. Le rein est augmenté de volume ; il est atteint de néphrite aiguë. Le foie est normal.

Le pus de l'abcès périnéphritique contient le bacille initial.

III. — Inoculation par une veine périphérique

L'injection a été faite, suivant la technique usuelle, dans la veine marginale de l'oreille. Nous avons employé pour cette série d'expériences plusieurs variétés de bacilles paratyphiques.

Expérience X. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel). — Lapin de 1.830 grammes. Injection de 1 centimètre cube.

Mort le troisième jour après une perte de poids de 410 grammes. Pas de lésions microscopiques. *Au microscope* on trouve de petits foyers de nécrose en voie d'abcédation groupés de préférence autour des veines sus-hépatiques, analogues à ceux de l'expérience VIII, mais de dimensions beaucoup plus restreintes. Péri-angiocholite canaliculaire légère (Pl. II, fig. 2).

Expérience XI. — Bacille paratyphique B (échantillon personnel). — Lapin de 1.930 grammes. Injection de 1/2 centimètre cube. Après avoir eu à l'oreille un phlegmon, dans le pus duquel nous avons retrouvé notre bacille, et avoir maigri de 225 grammes, l'animal se rétablit. Deux mois plus tard il est sacrifié par injection dans la veine de l'oreille d'une dose massive (10 centimètres cubes) de la même culture. Mort en douze heures.

La culture du sang du cœur et du contenu de la vésicule sont positives.

La vésicule biliaire est reliée à la face antérieure de l'estomac par des adhérences épaisses formant une sorte de méso. Elle est opaque et résistante et on sent à travers ses parois une concrétion dure qui semble de la dimension d'un grain de blé. Sa paroi est épaisse. Elle ne contient pas de bile, mais un mucus filant, incolore, dans lequel on trouve vingt à trente petits calculs jaune verdâtre, très friables, dont les plus gros atteignent les dimensions d'un grain de millet.

Expérience XII. — *Bacille paratyphique B* (*échantillon personnel*). — Lapin de 1.900 grammes. Injection de 1/4 de centimètre cube. Survie. Au bout de quinze jours, deuxième injections de 1 centimètre cube. Un mois plus tard le même animal reçoit et supporte bien une troisième injection de 5 centimètres cubes de culture ; il semble que la première injection ait produit une vaccination.

Expérience XIII. — *Bacille paratyphique A* (*Brion*). — Injection de 1 centimètre cube. L'animal est sacrifié au bout de vingt-quatre heures. La vésicule biliaire est congestionnée Culture de la bile positive.

Expérience XIV. — *Bacille paratyphique B* (*Drigalsky*). — Lapin de 1.900 grammes. Injection de 2 centimètres cubes. L'animal est sacrifié le cinquième jour. Cholécystite suppurée. La vésicule est blanchâtre, opaque ; ses parois sont épaissies ; elle contient un mucus à peine teinté, chargé de flocons. Culture du sang du cœur négative. Culture du contenu de la vésicule positive.

Expérience XV. — *Bacille paratyphique B* (*Schottmüller*). — Lapin de 1.700 grammes. Injection de 2 centimètres cubes.

Sacrifié le cinquième jour. Cholécystite suppurée. La vésicule est plus volumineuse et plus tendue que dans l'expérience précédente ; elle est remplie d'un pus floconneux. La muqueuse est tuméfiée, et porte de petits abcès miliaires.

Expérience XVI. — *Bacille de Gärtner.* — Lapin de 2.400 grammes. Injection de 2 centimètres cubes. Sacrifié au bout de vingt-quatre heures. Pas de cholécystite. Culture de la bile positive.

Expérience XVII. — *Bacille carné d'Aertryck.* — Lapin de 1.650 grammes. Injection de 1 centimètre cube. Mort le quatrième jour, après une perte de poids de 450 grammes. Cholécystite suppurée. Muqueuse vésiculaire congestionnée, semée de petits abcès saillants, et d'érosions superficielles en piqûres d'épingle.

Le tableau ci-contre résume nos expériences. Nous pouvons en tirer quelques conclusions :

Les bacilles paratyphiques A et B sont pathogènes pour les animaux. A dose élevée ils provoquent une septicémie aiguë, et entraînent rapidement la mort, sans produire de lésions macroscopiques. A dose plus faible ils tuent l'animal dans un délai de trois à quinze jours, et produisent des lésions locales. Ils semblent, les paratyphiques B surtout, avoir une prédilection pour le foie et les voies biliaires.

Sur quinze lapins ayant reçu des doses de culture variant de 1/8 de centimètre cube à 2 centimètres cubes, nous avons constaté onze fois la formation d'angio-cholécystites suppurées, de péri-angiocholites scléreuses ou de

TABLEAU V

Exp.	Bacille injecté	Animal	Mode d'inoculation	Dose injectée	Résultats	Lésions
I	Paratyph. B (échantillon personnel)	Lapin	V. périph.	5 cc.	Mort en 30 h.	Pas de lésions macroscopiques.
II	— —	Cobaye	Péritoine	1 cc.	Mort en 12 h.	—
XVIII	— —	—	—	1/2 cc.	Mort en 24 h.	—
III	— —	Lapin	Cholédoque	1 cc.	Mort en 5 j.	Angiocholécystite suppurée
IV	— —	—	—	1/2 cc.	Mort en 3 j.	Cholécystite suppurée et hépatite nodulaire.
V	— —	—	—	1/4 cc.	Mort en 3 j.	Cholécystite suppurée et périangiocholite scléreuse
VI	— —	—	V. intestinale	1 cc.	Mort en 46 h.	Hépatite aiguë diffuse.
VII	— —	—	—	1/2 cc.	Mort en 4 j.	Cholécystite suppurée.
VIII	— —	—	—	1/4 cc.	Mort en 4 j.	Foyers de nécrose hépatique.
IX	— —	—	—	1/8 cc.	Mort en 15 j.	Abcès périnéphritique.
X	— —	—	V. périph.	1 cc.	Mort en 3 j.	Foyers de nécrose hépatique.
XI	— —	—	—	1/2 cc.	Sacrifié ap. 2 m.	Lithiase vésiculaire.
XII	— —	—	—	1/4 cc.	Survie. Vaccination	
XIII	Paratyph. A (Brion)	—	V. périph.	1 cc.	Sacrifié ap. 24 h.	Pas de lésions macroscopiques, Culture de bile positive.
XIV	Paratyph. B (Drigalsky)	—	—	2 cc.	Sacrifié le 5e j.	Cholécystite suppurée.
XV	— (Schottmüller	—	—	2 cc.	—	—
XVI	Bac. de Gärtner	—	—	2 cc.	Sacrifié ap. 24 h.	Pas de lésions macroscopiques. Culture de bile positive.
XVII	Bac. carné (Ærtryck)	—	—	1 cc.	Mort le 4e j.	Cholécystite suppurée.

foyers de nécrose intra-hépatiques. Lors même qu'il n'y avait pas de lésions macroscopiques des voies biliaires, la culture nous a montré le passage des bacilles dans la bile.

La production de foyers de nécrose par notre bacille le rapproche encore, outre la similitude des caractères de culture, des autres Salmonelloses. Cette action nécrosante sur le foie, la rate et les reins, est un des caractères essentiels des lésions produites par le bacille du hog-choléra (Salmon-Smith, Karlinsky), par ceux des intoxications carnées (van Ermenghem, B. Fischer), par le bacille typhi-murium et certains paratyphiques B (Kutscher et Meinicke).

Enfin il nous a paru dans un cas que l'injection d'une faible dose de culture produisait une vaccination active chez le lapin.

Si nous considérons le mode d'inoculation, nous pouvons noter quelques faits intéressants. Nous n'avons pas eu recours à l'ingestion qui a donné des résultats positifs pour le paratyphique B à Schmidt (1), à Sacquépée et Chevrel (2). Par la voie ascendante du cholédoque, aussi bien que par voie sanguine descendante, nous avons pu reproduire des angiocholécystites. Lorsque nous avons fait l'injection par un rameau de la veine porte, nous avons vu le bacille agir plus énergiquement et entrainer la mort

---

1. Schmidt. (*Zentralblatt fur Bakteriologie* Orig. 1905, t. XXXVIII.)

2. Sacquépée et Chevrel. Pouvoir pathogène des bacilles paratyphiques par ingestion. (*Société de Biologie,* 9 décembre 1905, p. 60).

plus rapidement que par injection dans une veine périphérique.

Veine porte	Veine périphérique
1 cc. — Mort en 46 heures	Mort en 2 jours
1/2 cc. — Mort en 4 jours	Survie pendant 2 mois
1/2 cc. — Mort en 4 jours	Survie

CONCLUSIONS

Parmi les germes nombreux qui peuvent infecter les voies biliaires, à côté du colibacille et du bacille d'Eberth, il convient de réserver une place importante aux bacilles paratyphiques.

Ces microbes provoquent habituellement des infections généralisées analogues à la fièvre typhoïde ; mais il sont facilement arrêtés par le foie, et trouvent dans la bile un milieu favorable, où il peuvent végéter.

Dans quelques cas, ils ne font que traverser les voies biliaires, pour être rejetés avec la bile dans l'intestin, le foie agissant à la façon d'un émonctoire au cours d'une septicémie paratyphique. Ce passage des bacilles, du sang dans la bile, mis en évidence par nos expériences, a pu être constaté dans des observations cliniques. Il a souvent pour conséquence la persistance des germes dans l'intestin, et leur dissémination au dehors.

Dans d'autres cas, les bacilles se localisent sur les voies biliaires, et y produisent des lésions plus ou moins profondes ; les symptômes hépatiques deviennent prédominants, et l'infection biliaire se manifeste sous des formes cliniques variées : ictère catarrhal, ictère infectieux bénin, angiocholécystite calculeuse, lithiase biliaire latente.

L'étiologie est celle du paratyphus en général ; et les causes de localisation hépatique sont les mêmes que pour les autres infections biliaires. Deux hypothèses sont en présence pour expliquer l'envahissement des voies biliaires : celle de l'infection ascendante du cholédoque, et celle de l'infection descendante hématogène. Toutes deux peuvent être vérifiées expérimentalement : nous avons provoqué chez le lapin le développement de cholécystites suppurées en injectant des cultures de bacilles paratyphiques soit dans le canal cholédoque, soit par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte. Cliniquement le mode de début des accidents par des symptômes d'infection générale tend à faire admettre l'existence d'une septicémie primitive. Cependant, dans quelques cas, les troubles initiaux sont exclusivement d'ordre digestif, et on ne peut rejeter complètement l'hypothèse d'une infection ascendante à point de départ intestinal.

Le diagnostic étiologique de cette infection repose sur la connaissance du germe pathogène, que l'on recherchera soit dans le contenu des voies biliaires, soit dans le sang, soit dans les matières fécales ; il pourra encore être établi par l'étude des propriétés du sérum du malade, ou de sérums expérimentaux, en tenant compte des agglutinations spontanées et des coagglutinines.

Le pronostic ordinairement favorable comporte des réserves à cause de la persistance possible de l'infection intestinale : celle-ci commande des mesures prophylactiques.

L'étude d'un bacille paratyphique B, trouvé par nous dans le sang d'une malade atteinte de cholécystite, nous a permis de vérifier les caractères généraux de culture de ce groupe de bacilles. L'examen spécial de ses propriétés bio-chimiques nous a conduit aux conclusions suivantes :

Technique générale. — Les milieux de culture employés seront constitués par des solutions minérales, ou par des solutions de peptone exactement neutralisées par le carbonate de calcium, à l'exclusion de tout milieu nutritif complexe à base de bouillon, de gélatine ou de gélose. Ils seront stérilisés par filtration ou par chauffage discontinu à basse température pour les substances facilement altérables par la chaleur.

Action sur les sels minéraux. — Les nitrates sont transformés en nitrites.

Action sur les alcools. — Les alcools mono-atomiques (alcool méthylique et alcool éthylique) donnent lieu à une acidification du milieu, et à la formation d'aldéhydes, et de produits aromatiques. Plusieurs alcools polyatomiques, le glycol, la glycérine, la mannite et la dulcite subissent également une fermentation acide.

Action sur les sucres. — Les milieux contenant de l'arabinose, du xylose, du glucose, du galactose, du lévulose sont légèrement acidifiés, sans que l'examen polarimétrique puisse mettre en évidence l'attaque du sucre. Parmi les hexobioses, le maltose seul, et parmi les glucosides, l'arbutine donnent des produits acides. Parmi les polyglucosides, le bacille n'a d'action que sur le glycogène et l'amidon.

Les *composés ammoniacaux* et les *corps de la série cyclique* (peptone, albumines) ne sont pas attaqués.

L'inoculation aux animaux permet de reproduire des lésions diverses du foie et des voies biliaires.

En injectant la culture dans le cholédoque, nous avons obtenu constamment des cholécystites suppurées.

L'inoculation par les veines périphériques provoque aussi le développement de cholécystites suppurées et d'abcès microscopiques intra-hépatiques ; nous avons constaté une fois la formation de calculs.

Quand on a fait pénétrer la culture par un rameau de la veine porte, le bacille entraîne plus facilement la mort et son passage dans le foie se traduit par de petits foyers de nécrose, ou par le développement d'une cholécystite purulente intense.

Vu : Le Président de la thèse
ROGER

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Bensaude.— (Société médicale des hôpitaux, 27 novembre 1896.)

Bensaude. — Le phénomène de l'agglutination (Thèse de Paris, 1897.)

Anton et Futterer. — Untersuchungen über Typhus-abdominalis. (Münchener med. Wochenschrift, 8 mai 1888.)

Blackstein. — Intraveinous inoculation of rabbits with the bacillus coli communis and the bacillus typhi abdominalis. (John Hopkins hosp. bulletin, 1891, II, p. 96.)

Blumenthal. — Ueber das Vorkommen von Typhus und Pa ratyphusbazillen bei Erkrankungun der Gallenwege. (Münchener med. Wochenschrift, 1904. n° 37, p. 1641.)

— Ueber die Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. (Medizinische klinik, 1905, n° 48, p. 1227, et Deutsche Arch. f. Klinische Medizin, 1906, LXXXI II, p. 509.)

Bock. — Zur Typhusdiagnose. (Arbeiten aus dem kaiserlichem Gesundheitsamte, 1906, XXIV, p. 227.)

— Untersuchungen über Bakterien aus der Paratyphusgruppe. (Arbeiten a. d. k. Gesundheitsamte, 190 6, XXIV, p. 238.)

Böhme — Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Ho g Cholera (Paratyphus) gruppe. (Zeitschrift f. Hygiene, 1905, LII, 1.)

Bonhoff. — Ueber dit Identität der Lœfflerschen Mäuse-

typhus-bazillen mit den Paratyphus bazillen. (Archiv. f. Hygiene, L, 3.)

Brion et Kayser. — (Münchener med. Wochenschrift, 15 avril 1902.)

Neuere klinisch-bakteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. (Deutsche Archiv. f. klinische medizin, 1905, LXXXV, p. 545.)

Charrin et Roger. — Note sur l'action antiseptique de la bile. (Société de Biologie, 27 août 1886, p. 425.)

Chevrel. — Les bacilles paratyphiques et les infections paratyphoïdes. (Thèse de Paris, 1905-1906.)

Chiari. — Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis. (Zeitschrift f. Heilkunde, 1894, XV, p. 199.)

Conradi. — Zur bakteriologischen Fruhdiagnose des Typhus. (Münchener med. Wochenschrift, 1906, nos 2, 34 et 49.)

Conradi, Drigalsky et Jürgens. — (Zeitschrift. f. Hygiene, 1903, LXII, p. 141.)

Cashing — Observation upon the origin of Gall Bladder infections and upon the experimental formation of Gall stones. (John Hopkins hosp., bulletin, 1899, no 101-102.

— John Hokins hosp. Bulletin, 1900, p. 56.)

Dehler. — Zur Behandlung der Typhus-bazillenträger. (Münchener med., Wochenschrift, 1907, nos 16 et 43.)

Dauriac. — Les infections des voies biliaires dans la fièvre typhoïde. (Thèse de Paris, 1896-1897.)

Dominici. — Angiocholites et cholécystites suppurées. (Thèse de Paris, 1894.)

Dörr. — Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchen, von Typhus-bazillen in der Gallenblase. (Zentralblatt f. Bakteriologie, 1905. XXXIX, p. 624.)

Ehret et Stolz. — Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis. (Mitteilungen aus der Grenzgebieten der Med. und Chir., VI, 3, p. 350 et VII, 3, p. 372.)

Faurie. — Contribution à l'étude de la lutte contre la fièvre typhoïde. (Thèse de Paris, 1908.)

Fischer (B.). — (Zeitschrift f. Hygiene, 1902.)

Fornet.— Ueber die Bakterizidie der Galle. (Arch. f. Hygiene, 1907, LX, p. 134, et Münchener med. Woschenschrift 1906, nos 26 et 49.)

Forster. — Ueber die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwege. (Münchener med Wochenschrift, 7 janvier 1908, p. 1.)

Forster et Kayser. — Ueber das Vorkommen von Typhus bazillen in der Galle von Typhuskranken, und Typhus bazillenträger.(Münchener med. Wochenschrift, 1905, no 31, p. 1473.)

Fournier.— Origine microbienne de la lithiase biliaire. (Thèse de Paris, 1896.)

Galippe. — Considérations sur la production des calculs en général.(Journal des Connaissances médicales,25 mars 1886 et 1894, p. 54. Société de Biologie, 1886.)

Gæthgens. — Ueber die Bedeutung des Vorkommens der Paratyphusbazillen (typus B). (Arbeiten a. d. k. Gesundheitsamte, 1905, XXV, p. 203.)

Gilbert et Dominici. — La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne ?... (Société de Biologie, 16 juin 1894.)

Gilbert et Fournier. — Du rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires.(Société de Biologie,8 février 1896.)

Grimbert. — Action du colibacille sur le saccharose et la glycérine. (Société de Biologie, 1896, p. 694.)

— Diagnostic des bactéries par leurs fonctions bio-chimiques. (Archives de parasitologie, 1903, VII, p. 237.)

Guarnieri. — Contributto alle pathogenese delle infezone biliari. (Revista gen. italiana di clinica med., 1892.)

Guerbet. — Etude sur la transformation des HOC par les bacilles du groupe paratyphique en milieu minéral. (Société de Biologie, 24 février 1906, p. 369.)

Guerbet et Henry. — Notes sur un bacille paratyphique. (Société de Biologie, 18 novembre 1905, p. 458.)

Gwyn. — (John Hopkins hosp. bulletin, 1898, p. 54.)

Hanot. — Fièvre typhoïde et lithiase biliaire. (Bulletin médical, 22 janv. 1896.)

Heck. — Untersuchungen über das Vorkommen und Lebens-

dauer von Typhusbakterien in den Organen gegen typhus aktivimmunisierter und nicht immunisierter Thiere.(Zeitschrift f. Hygiene, 19 fév. 1907, LVI, p. 1.)

Joachim. — Zur Frage der Gruber-Widals'chen Reaktion beim Icterus. (Wiener Klin. Wochenschrift, 1903, XXXV, p. 988.)

Kayser. — Ueber die einfache Gallenröhre als Anreichurungsmittel und die Bakteriologie des Blutes bei Typhus sovie Paratyphus. (Münchener med Wochenschrift, 1906 n° 17, p. 823, et n° 40, p. 1953.)

Kolle. — Ueber Paratyphus und den Werth der Immunitätsreaktion für die Erkennung des Paratyphus bacillus. (Zeitschrift f. Hygiene, 1906, LXII, p. 287.)

Kœnigstein. — Ueber die agglutinierende Eigenschaft der Galle und des serums beins Icterus. (Wiener Klin. Wochenschrift, 1903, XXXV, p. 985.)

Körte. — Ein Beitrag zur Kenntniss des Paratyphus. (Zeitschrift f. Hygiene, XLIV, p. 243).

Kutscher et Meinicke. — Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus, Enteritis und Mäusetyphus bakterien. (Zeitschrift f. Hygiene, 1906, LXII, p. 301.)

Lemierre et Abrami. — Cholécystite,et péri-cholécystite,hématogènes expérimentales.(Société de Biologie, 27 juillet 1907, p. 252.)

— Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires. (Presse médicale, 30 octobre 1907, p. 705.)

— L'infection éberthienne des voies biliaires. (Archives des maladies de l'appareil digestif, janvier 1908. p. 1.)

Lentz. — Beiträge zur Differentialdiagnose des Paratyphus. (Zentralblatt f. Bakteriologie,1906, XXXVIII, Beilage p. 63.)

— Ueber chronische Typhusbazillenträger. (Klinische Jahrbruh, XIV, p. 475.)

Lorey. — Ueber einen Fall von Cholecystitis paratyphosa (Münchener med. Wochenschrift, 1908, n° 1, p. 15.)

Métin. — Note sur l'élimination des bactéries par le rein et le foie. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1900, p. 415.)

Moutier. — Recherches sur le groupe des paratyphiques. (Archives de médecine expérimentale, 1906, XVIII, p. 649.)

Nauwerck et Flinzer. — Paratyphus und Melæna der Neugeborenen. (Münchener med. Wochenschrift, 9 juin 1908, p. 1217.)

Nicolle et Cathoire. — Les agglutinines secondaires du sang des malades atteints d'infection paratyphoïde. (Société de Biologie, 17 février 1906, p. 330.)

— Note sur deux paratyphiques A isolés d'une épidémie tunisienne. (Société de Biologie, 24 février 1906, p. 393.)

— Action des sérums expérimentaux sur les paratyphiques A de l'épidémie tunisienne. (Société de Biologie, 24 février 1906, p. 395.)

Netter et Ribadeau-Dumas. — Intervention fréquente du bacille paratyphique A de Brion et Kayser dans l'étiologie des ictères fébriles. (Société de Biologie, 11 novembre 1905, p. 436.)

— Remarques sur la date d'apparition des agglutinines dans le sang des malades atteints d'infection paratyphoïde. — Nouveaux cas d'ictères dus à des infections paratyphoïdes. — (Société de Biologie, 18 novembre 1905, p. 450.)

Netter et Ribadeau-Dumas. — Apparition des agglutinines spécifiques et des agglutinations de famille au cours des affections typhiques et paratyphiques. (Société de Biologie, 25 novembre 1905, p. 502.)

— Epidémie alimentaire due à des bacilles du type paratyphique B. (Société de Biologie, 13 avril 1907, p. 575.)

Nonnotte et Demanche. — Sur la recherche de l'indol dans les cultures microbiennes. (Société de Biologie, 21 mars 1908, p. 494.)

— Dosage de l'indol dans les cultures microbiennes. (Société de Biologie, 11 avril 1908, p. 658.)

Paulwoski. — Zur Frage der Infektion und der Immunität. (Zeitschrift f. Hygiene, 1900, XXXIII, p. 261.)

Péré. — (Annales de l'Institut Pasteur 1892, VII, p. 512.)

Pottevin. — Contribution à la bactériologie des gastro-entérites infectieuses. (Annales de l'Institut Pasteur, 1905, XIX, p. 426.)

Pratt. — On paratyphoïd fever and its complications. (Boston. Med. and surg. journal, 5 février, 1903, p. 138.)

Ricklin. — Sur l'étiologie de la fièvre typhoïde. (Revue Internationale de Clinique et de Thérapeutique, 1906, n° 12 et 1907 n^os 6 et 7.)

Rieux et Sacquépée. — Action des sensibilisatrices typhiques et paratyphiques sur les bacilles correspondants. — Agglutination et coagglutination des bacilles paratyphiques et typhiques. — (Société de Biologie, 25 nov. 1905, p. 532 et 536.)

— Valeur de la saturation dans le diagnostic des agglutinies typhiques et paratyphiques. — Saturation des agglutinies paratyphiques. — (Société de Biologie, 16 décembre 1905, p. 653 et 655.)

— Action agglutinante des sérums typhique et paratyphique sur les bacilles d'intoxication carnée. (Société de Biologie, 10 mars 1906, p. 497.)

Roger. — Sur le rôle protecteur du foie contre l'infection charbonneuse. (Société de Biologie, 9 octobre 1897.)

— Sur les effets des inoculations microbiennes dans les diverses parties du système circulatoire. (Société de Biologie, mars 1908.)

— Le rôle du foie dans les infections. (Presse médicale, 21 décembre 1898.)

— Nouvelles recherches sur le rôle du foie dans les infections. (Société de Biologie, 14 octobre 1899.)

— Recherches bactériologiques sur l'entérite dysentériforme. (Presse médicale, 3 janvier 1900.)

Roger et Demanche. — Sur un cas de cholécystite à bacille paratyphoïde B. (Société médicale des Hôpitaux, 14 février 1908, p. 236.)

Ronneaux — Le paratyphus. (Thèse de Paris, 1904.)

Sacquépée. — Les infections paratyphoïdes. (Revue de médecine, 10 décembre 1907.)

Sacquépée. — Les Salmonelloses. (Bulletin de l'Institut Pasteur, V, n° 21.)

Sacquépée et Chevrel. — Action du bacille typhique, paratyphique et coli sur quelques sels métalliques. (Société de Biologie, 25 novembre 1905, p. 535.)

— Vaccinations actives croisées des bacilles typhique et paratyphique. — Pouvoir pathogène des bacilles paratyphiques par ingestion. — (Société de Biologie, 9 décembre 1905, p. 598 et 601.)

— Etudes sur les bacilles paratyphiques. (Annales de l'Institut Pasteur, 1906, XX, p. 1.)

— Les bacilles paratyphiques. (Bulletin de l'Institut Pasteur, 1907, V, n°s 2 et 3.)

Sacquépée et Fras. — Note sur la pathogénie de l'ictère catarrhal. (Société de Biologie, 25 novembre 1905, p. 533.)

Salmon et Smidt (Ch.). — (Annual report of the bureau of An. Ind., 1885.)

Sanarelli. — Fièvre typhoïde expérimentale. (Annales de l'Institut Pasteur, 1892-1894.)

Smidt (H.). — Zur Charakterisierung der Hog-cholera-gruppe. (Zentralblalt f. Bakteriologie, XXXVIII, 1.)

Tœpfer et Jaffé. — Untersuchungen uber die Beziehung von Bakterizidie in vitro und im Thierversuch an Typhus und Paratyphusbazillen mit verschiedenen specifischen Serumproben. (Zeitschrift f. Hygiene, 1906, LXII, p. 393.)

Trautmann. — Der Bacillus der Dusseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe (Zeitschrift f. Hygiene, XXXV, p. 139 et XLVI, p. 168)

Wathelet. — Recherches bactériologiques sur les déjections dans la fièvre typhoïde. (Annales de l'Institut Pasteur, 1895, p. 252.)

Widal et Nobécourt. — (Semaine médicale, 1897, p. 285.)

Wright et Semple. — On the presence of typhoïd bacilli in

the urine of patients suffering from typhoïd fever. (The Lancet, 1895, p. 196.)

Zupnik. — Ueber verschiedene Arten von Paratyphus und Fleischvergiftungen. (Zeitschrift f. Hygiene, 1906, LXII, p. 513.)

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

Etude Clinique

CHAPITRE I. — Elimination des bacilles paratyphiques par les voies biliaires 16

CHAPITRE II. — Formes cliniques de l'infection paratyphique des voies biliaires 25

A. — Ictères infectieux 25

B. — Angiocholécystites suppurées 33

C. — Lithiase biliaire non compliquée 43

CHAPITRE III. — Etiologie. — Pathogénie 47

CHAPITRE IV. — Diagnostic 54

CHAPITRE V. — Pronostic et Traitement 65

DEUXIÈME PARTIE

Etude bactériologique et expérimentale

CHAPITRE I. — Caractères morphologiques des bacilles paratyphiques 69

CHAPITRE II. — Etude d'un échantillon personnel de bacille paratyphique B 75

Aspect microscopique 75

Caractères des cultures sur les milieux usuels 76

Propriétés bio-chimiques 79

CHAPITRE III. — Recherches expérimentales sur l'action pathogène des bacilles paratyphiques sur le foie ... 99

CONCLUSIONS 111

BIBLIOGRAPHIE 115

Imp. spéciale de la librairie ROUSSET, 12, rue Monsieur-le-Prince, Paris.

Fig. 1. — Exp. VII. Injection dans la V. porte de 1/2 cc. de culture de paratyphique B (échantillon personnel)
Foie : grosse cholécystite suppurée.

2. — Foie du lapin de l'exp. VII (Grossissement : 116 D.)
ocholite légère : exsudat intra-canaliculaire ; infiltra-
la tunique conjonctive du canalicule par des cellules
, deux nodules leucocytaires dans la paroi.
énignité de ces lésions contraste avec l'intensité de
cystite.

Fig. 3. — Exp. III. Injection dans le cholédoque de 1 cc. de culture de paratyphique B (échant. personnel). Grossissement. Angiocholite catarrhale ; trois abcès périangiocholitiques.

Fig. I

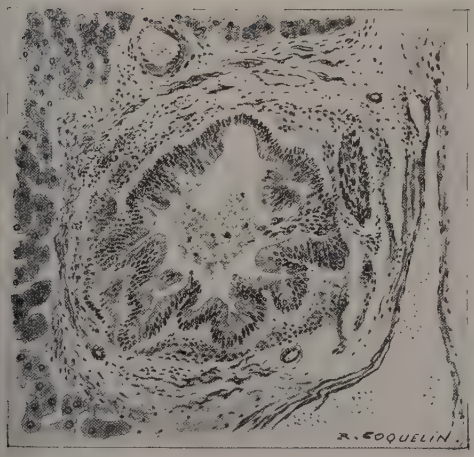

Fig. II

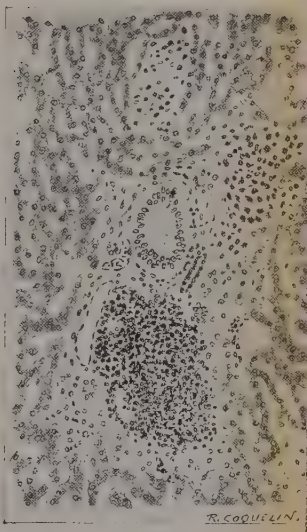

Fig. III

Fig. 1. — Exp. VIII. Injection dans la V. porte de 1/4 cc. de culture de paratyphique B (échantillon personnel). Grossissement : 55 D.
Foie : gros foyer de nécrose intra-lobulaire, entouré de cellules hépatiques dégénérées et envahi à la périphérie par des leucocytes ; péri-angiocholite légère.

Fig. 2. — Exp. X. Injection dans la V. de l'oreille de 1 cc. de culture de paratyphique B (échantillon personnel). Grossissement : 55 D.
Foie : trois nodules de nécrose autour d'un espace porte ; hyperplasie conjonctive de cet espace.

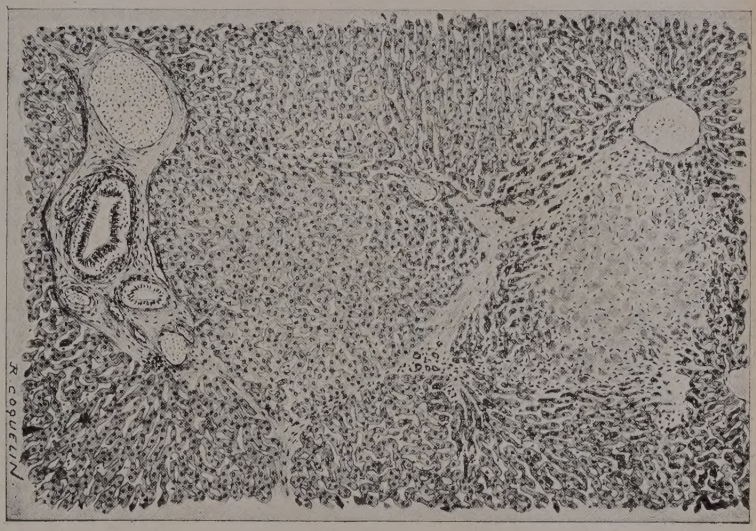

Fig. I

Fig. II